



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원번호 : 10-2004-0007539

Application Number

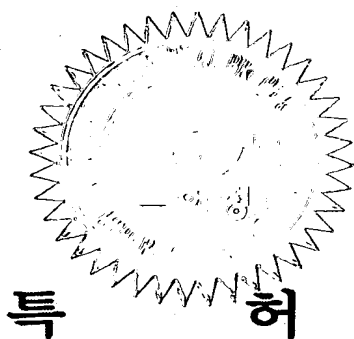
출원년월일 : 2004년 02월 05일

Filing Date FEB 05, 2004

출원인 : 정만길 외 2명

Applicant(s) JUNG MAN GIL, et al.

2008년 01월 10일



특허청

COMMISSIONER



◆ This certificate was issued by Korean Intellectual Property Office. Please confirm any forgery or alteration of the contents by an issue number or a barcode of the document below through the KIPOnet- Online Issue of the Certificates' menu of Korean Intellectual Property Office homepage (www.kipo.go.kr). But please notice that the confirmation by the issue number is available only for 90 days.

【서지사항】

【서류명】 명세서 등 보정서
【수신처】 특허청장
【제출일자】 2006.01.12
【제출인】
 【성명】 정만길
 【출원인코드】 4-2003-002394-1
 【사건과의 관계】 출원인
【제출인】
 【성명】 백용기
 【출원인코드】 4-1998-023931-6
 【사건과의 관계】 출원인
【제출인】
 【명칭】 (주)케이디알
 【출원인코드】 1-2000-017468-6
 【사건과의 관계】 출원인
【대리인】
 【성명】 박종만
 【대리인코드】 9-1998-000226-3
 【포괄위임등록번호】 2003-084003-5
 【포괄위임등록번호】 2002-077668-1
 【포괄위임등록번호】 2002-077670-1
【사건의 표시】
 【출원번호】 10-2004-0007539
 【출원일자】 2004.02.05
 【심사청구일자】 2004.02.05

【발명의 명칭】 6알-(3,6-디데옥시-엘-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노
 익산, 그 제조방법 및 그를 포함하는 장기휴면 유발효과

【제출원인】

【발송번호】 9-5-2005-0342804-35

【발송일자】 2005.07.20

【보정할 서류】 명세서등

【보정할 사항】

【보정대상항목】 별지와 같음

【보정방법】 별지와 같음

【보정내용】 별지와 같음

【취지】 특허법시행규칙 제13조 · 실용신안법시행규칙 제8조의 규정에 의하여 위
 와 같이 제출합니다.

대리인

박종만 (인)

【수수료】

【보정료】 3,000원

【추가심사청구료】 0원

【기타 수수료】 0원

【합계】 3,000 원

【보정서】

【보정대상항목】 식별번호 13

【보정방법】 정정

【보정내용】

<13> 본 발명은 노화와 스트레스 억제에 관련된 6R-(3,6-디데옥시-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산의 입체화학구조, 그의 제조방법 및 그를 포함하는 페로몬의 장기휴면 유발효과에 관한 것으로, 보다 구체적으로는, 꼬마선충에서 처음으로 분리된 페로몬인 6R-(3,6-디데옥시-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산의 3차원의 입체화학구조를 결정하고 그의 제조방법과 합성에 필요한 중간체 그리고 그 페로몬의 장기휴면효과 유발에 대한 것이다.

【보정대상항목】 식별번호 29

【보정방법】 정정

【보정내용】

<29> 본 발명에 의하여 꼬마선충에서 분리된 페로몬인 6R-(3,6-디데옥시-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산의 3차 입체구조식(I)은 HR-MASS, IR, DEPT, 2D-NMR(HMBC, HMQC, NOE, ROESY, TOCSY) 등의 분광학적 분석에 따라 아래와 같이 결정되었다.

【보정대상항목】 식별번호 51

【보정방법】 정정

【보정내용】

<51> 상기 구조식(II) 및 구조식(III)의 화합물을 루이스산 촉매하에서 아세트알화 반응시켜 짝지움된 화합물 (2R)-옥트-7-엔-2-일-2,4-디-O-벤질-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노시드(X)을 얻었으며, 구조식(X)의 아리파틱의 말단 이중결합을 산화제 과망간산칼륨을 이용하여 단일반응으로 유기산인 (6R)-6-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실)헵타노익산(XI)을 제조하고, 마지막으로 수산화나트륨으로 C-2와 C-4의 벤조일그룹을 제거하고 앰버라이트를 사용하여 산성화시켜 구조식(I) 화합물을 제조하였다.

【보정대상항목】 식별번호 150

【보정방법】 정정

【보정내용】

<150> 화합물 II (2.0g, 5.61 mmol, 1eq)과 화합물 III (1.08g, 8.42 mmol), 4Å 분자체(molecular sieve)(200mg)를 N₂ 기류 하에서 건조 CH₂Cl₂ (30ml)에 녹인 후 0℃로 온도를 내린다. BF₃-Et₂O (2.85ml, 16.8 mmol, 4eq)를 천천히 첨가하고, 10시간 동안 교반 후, Et₃N (5ml)을 부과하여 반응을 종결하고 여과하였다. 용액을 감압농축한 후 플래시 컬럼크로마토그래피 (n-헥산 / EtOAc, 5:1, v/v)를 사용하여 화합물 X (1.89g, 72%)를 분리하였다.

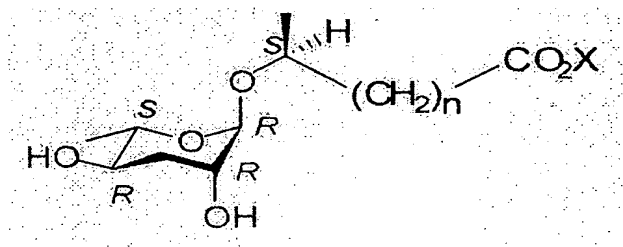
【보정대상항목】 청구항 4

【보정방법】 정정

【보정내용】

【청구항 4】

제1항에 있어서, 상기 입체구조식(I-1) 화합물이 하기 입체구조식(I-2)의 S-형 입체이성체인 것을 특징으로 하는 페로몬 화합물.



(I-2)

상기 식에서, X는 H, 알칼리 또는 알칼리토류금속이고, n은 1~6의 정수이다.

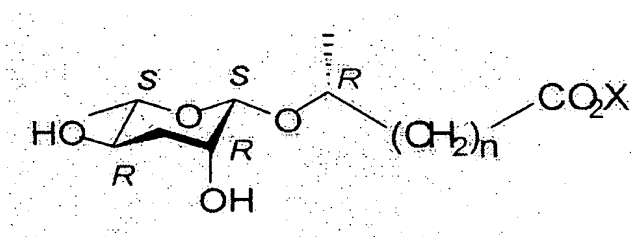
【보정대상항목】 청구항 5

【보정방법】 정정

【보정내용】

【청구항 5】

제1항에 있어서, 상기 입체구조식(I-1) 화합물이 하기 입체구조식(I-3)의 C-1' S-형 입체이성체인 것을 특징으로 하는 페로몬 화합물.



(I-3)

상기 식에서, X는 H, 알카리 또는 알카리토류금속이고, n은 1~6의 정수이다.

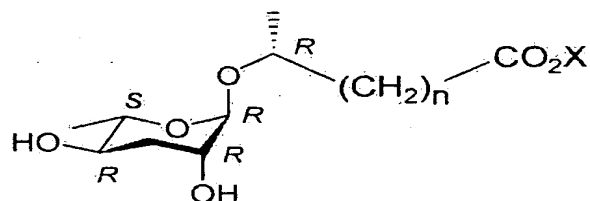
【보정대상항목】 청구항 8

【보정방법】 정정

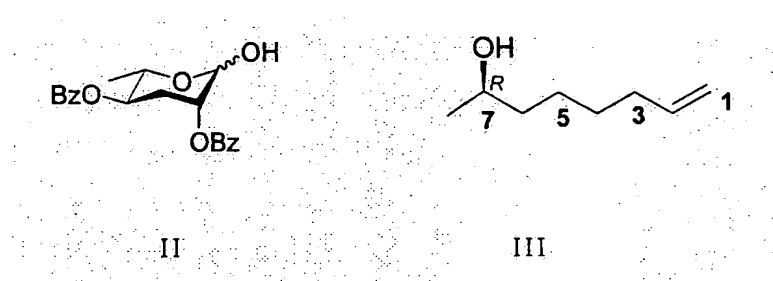
【보정내용】

【청구항 8】

구조식(II) 화합물을 루이스산 촉매하에서 구조식(III) 화합물과 아세트알화반응시키고, 생성된 짝지움 반응물의 아리파틱 말단 이중결합을 산화제와 보조제로 유기산으로 변환시키고, 마지막으로 디옥시람노실부분의 두개의 O-벤조일 보호기를 염기로 제거한후 산으로 산성화하는 단계를 포함하는 구조식(I-1) 화합물의 제조방법:



(I-I)



상기 식에서, X는 H, 알카리 또는 알카리토류금속이고, n은 1~6의 정수이다.

【보정대상항목】 청구항 9

【보정방법】 정정

【보정내용】

【청구항 9】

제8항에 있어서, 상기 촉매로 $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ 와 분자체(molecular sieve)를 사용하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

【보정대상항목】 청구항 11

【보정방법】 정정

【보정내용】

【청구항 11】

제8항에 있어서, 상기 디옥시람노실부분의 두개의 O-벤조일 보호기를 수산화

나트륨 또는 수산화칼륨의 염기로 제거한 후, 앰버라이트수지형의 산으로 산성화하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

【보정대상항목】 청구항 14

【보정방법】 삭제

【서지사항】

【서류명】 특허출원서
【권리구분】 특허
【수신처】 특허청장
【참조번호】 0128
【제출일자】 2004.02.05
【발명의 국문명칭】 6알-(3,6-디데옥시-엘-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산, 그 제조방법 및 그를 포함하는 장기휴면 유발효과
【발명의 영문명칭】 6R-(3,6-DIDEOXY-L-ARABINO-HEXOPYRANOSYL) HEPTANOIC ACID, PREPARATION PROCESS FOR THE SAME AND DAUER EFFECT THEREOF
【출원인】
【성명】 정만길
【출원인코드】 4-2003-002394-1
【출원인】
【성명】 백용기
【출원인코드】 4-1998-023931-6
【출원인】
【명칭】 (주)케이디알
【출원인코드】 1-2000-017468-6
【대리인】
【성명】 박종만
【대리인코드】 9-1998-000226-3
【포괄위임등록번호】 2003-084003-5
【포괄위임등록번호】 2002-077668-1
【포괄위임등록번호】 2002-077670-1

【발명자】**【성명】** 정만길**【출원인코드】** 4-2003-002394-1**【발명자】****【성명】** 백용기**【출원인코드】** 4-1998-023931-6**【심사청구】** 청구

【취지】 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다.

대리인

박종만 (인)

【수수료】**【기본출원료】** 49 면 38,000 원**【가산출원료】** 0 면 0 원**【우선권주장료】** 0 건 0 원**【심사청구료】** 14 항 557,000 원**【합계】** 595,000 원

【요약서】

【요약】

본 발명은 꼬마 선충에서 발견된 노화와 스트레스억제에 관련된 페로몬인 6R-(3,6-디데옥시-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산의 입체화학구조 결정과 이의 전합성 그리고 장기 휴면효과에 관한 것이다. 상기 페로몬 화합물의 합성에 의하여 생체내 노화, 스트레스, 대사경로와 신호전달 체계 및 항암제 개발, 비만, 신경기관의 반응 그리고 이와 관련된 노화, 스트레스 억제 약물 개발연구에 많은 효과를 얻을 수 있게 되었다.

【대표도】

도 9

【색인어】

6R-(3,6-디데옥시-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산, L-람노즈, 꼬마 선충(*C. elegans*), 페로몬, 노화, 스트레스, 장기휴면

【명세서】

【발명의 명칭】

6알-(3,6-디데옥시-엘-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산, 그 제조방법
 및 그를 포함하는 장기휴면 유발효과{6R-(3,6-DIDEOXY-L-ARABINO-HEXOPYRANOSYL)
 HEPTANOIC ACID, PREPARATION PROCESS FOR THE SAME AND DAUER EFFECT THEREOF}

【도면의 간단한 설명】

- <1> 도 1은 본 발명의 입체구조식(I)의 페로몬의 초정밀 질량분석(HR-MS FMB) 스펙트럼,
- <2> 도 2는 적외선 분석(IR) 스펙트럼,
- <3> 도 3은 수소핵자기 공명($^1\text{H-NMR}$) 스펙트럼,
- <4> 도 4는 탄소핵자기 공명($^{13}\text{C-NMR}$) 스펙트럼,
- <5> 도 5는 탄소핵자기 공명($^{13}\text{C-NMR}$)의 DEPT 스펙트럼,
- <6> 도 6은 2D-핵자기 공명(2D-NMR)의 HMBC 스펙트럼,
- <7> 도 7은 2D-핵자기 공명(2D-NMR)의 HMQC 스펙트럼,
- <8> 도 8은 2D-핵자기 공명(2D-NMR)의 ROESY 스펙트럼,
- <9> 도 9는 2D-핵자기 공명(2D-NMR)의 TOCSY 스펙트럼,
- <10> 도 10은 2D-핵자기 공명(2D-NMR)의 NOE(1) 스펙트럼,
- <11> 도 11은 2D-핵자기 공명(2D-NMR)의 NOE(2) 스펙트럼,

<12> 도 12는 2D-핵자기 공명(2D-NMR)의 NOE(3) 스펙트럼이다.

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<13> 본 발명은 노화와 스트레스 억제에 관련된 6R-(3,6-디데옥시-L- 아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산의 입체화학구조, 그의 제조방법 및 그를 포함하는 페로몬의 장기휴면 유발효과에 관한 것으로, 보다 구체적으로는, 꼬마선충에서 처음으로 분리된 페로몬인 6R-(3,6-디데옥시-L- 아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산의 3차원의 입체화학구조를 결정하고 그의 제조방법과 합성에 필요한 중간체 그리고 그 페로몬의 휴면효과 유발에 대한 것이다.

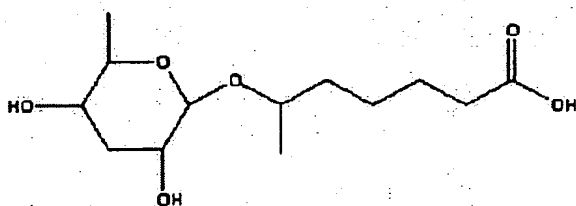
<14> 생리활성물질로서 알려진 페로몬(pheromones)은 동물의 체내에서 생산되고 체외로 분비되어 동종 타 개체에 작용하여 특정의 행동이나 생리적 변화를 일으키는 물질의 총칭이다.

<15> 지금까지 알려진 문헌을 통하여 보고된 바에 의하면, 꼬마선충 씨.엘레강스(C. elegans)에서 분비되는 페로몬은 매우 적은 양으로 존재하며, 분자량이 1,000 달톤 이하이고, 매우 안정적이며, 비휘발성이고, 수산화되어 있는 짧은 지방산과 같은 크로마토그래피 성질을 가지는 단일물질 또는 이와 밀접한 복합물질로 알려져 있다(Riddle, D.L., Science, 218: 578-580, 1982).

<16> 그러나 상기 리들의 논문에서는 페로몬 성분을 부분정제하였으나, 순수한 페

로몬의 구조나 특성에 대한 더 이상의 정보는 밝히지 못하였다. 또한, 지금까지 연구자들이 사용해온 꼬마선충(*C. elegans*)의 페로몬 함유 추출물은 부분정제 때문에 페로몬에 의한 활성의 생체내 정확한 작용위치와 작용기전 및 생리과정을 직접적으로 연구할 수 있는 방법이 없었다.

<17> 이에 본 발명자들은 꼬마선충을 스트레스나 생존환경 악화로 인하여 장기휴면유충기(dauer larva stage)를 유발할 수 있는 페로몬을 가장 많이 함유한 상태에서 대량 배양한 후, 이들이 발산하는 페로몬을 순수하게 분리정제하고 그 분리정제된 페로몬 유도체의 화학구조를 규명하였다. 그 결과 꼬마선충(*C. elegans*)으로부터 정제 분리된 페로몬은 6-(3,5-디하이드록시-6-메틸-테트라하이드로-피란-2-일옥시)-헵타노익산으로 아래의 2차 평면구조식을 가지는 것을 밝히고, 이를 한국특허출원 제10-2002-0070591호 및 PCT/KR03/02059호로 출원하였다.



<18>

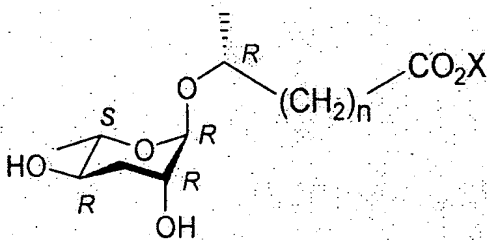
<19> 그러나 상기 평면구조식 화합물에 대한 3차원 화학구조나 이의 전합성에 대해서는 현재까지 알려진 것이 없다. 신규 페로몬의 입체화학구조는 부제탄소가 5개이므로 36개의 입체이성체가 가능하며 이중 올바른 입체구조를 지니는 정확한 천연물질과 동일한 물질을 합성하기 위하여는 우선 입체화학구조를 필수적으로 확인해야 된다.

<20> 또한 광범위한 생체내 노화, 스트레스, 대사경로와 신호전달체계 및 항암제 개발, 비만, 신경기관의 반응 그리고 이와 관련된 노화, 스트레스 억제 약물 개발 연구 그리고 이 페로몬의 활성 타겟 단백질의 검색 발굴연구를 위하여는 상기 페로몬의 대량제조를 해결할 수 있는 전합성법의 개발이 필수적이다.

<21> 이에, 본 발명자들은 우선 정확한 천연물질과 동일한 물질을 합성하기 위한 전제로, 꼬마선충에서 분리된 페로몬의 3차입체 화학구조를 분광학적 기법을 사용하여 결정하였고, 이에 대한 입체선택적 전합성을 성공적으로 완성하여 자연에서 존재하는 페로몬과 완전하게 동일한 목표물을 합성하였으며, 이 합성법은 자연에서 산출할 수 있는 미량 페로몬 양의 한계를 극복하여 대량생산의 방법을 제공한다. 또한 합성된 페로몬을 이용하여 꼬마선충을 이용한 생체실험에서 장기휴면효과를 유발함을 확인하였다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<22> 따라서, 본 발명의 목적은 하기 구조식(I-1)의 페로몬을 포함하는 노화, 스트레스 억제제를 제공하고, 관련 약효검색을 시행하고 그 페로몬의 활성 타겟 단백질의 검색 발굴을 할 수 있는 수단을 제공하는 것을 그 목적으로 한다.



(I-1)

상기 식에서, X는 수소, 알칼리 또는 알칼리토류금속이고, n는 1~6의 정수이다.

본 발명의 다른 목적은 상기 페로몬을 고수율로 용이하게 대량 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

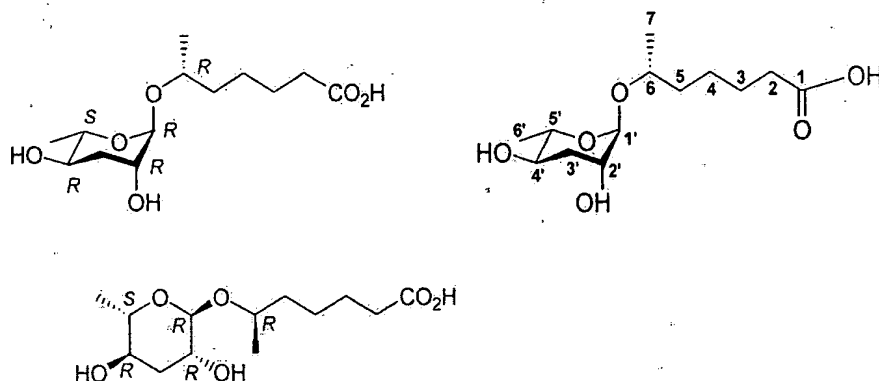
본 발명의 또 다른 목적은 정확한 합성을 위한 상기 페로몬의 3차원 입체 분자구조를 밝히는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 상기 페로몬을 고수율로 대량 제조하기 위한 중간체들을 제공하는 것이다.

【발명의 구성】

본 발명에 의하여 꼬마선충에서 분리된 페로몬인 6R-(3,6-디데옥시-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산의 3차 입체구조식(I)은 HR-MASS, IR, DEPT, 2D-NMR(HMBC, HMQC, NOE, ROESY, TOCSY), IR, HR-MASS 등의 분광학적 분석에 따라 아

래와 같이 결정되었다.



I

<30>

<31>

상기 페로몬, 6R-(3,6-디데옥시-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산의 순수 분자량은 276 달톤이고, 분자식은 $C_{13}H_{24}O_6$ 이고, 계산된 초정밀 질량수는 276.1651이며, 초정밀 질량분석기(High Resolution-FAB)에 의해 측정된 초정밀 질량수는 276.1652로 일치됨을 확인하였다(도 1 참조). 또한 페로몬 분자의 관련 카보닐과 하이드록시의 기능기들은 적외선분석(IR)에 의하여 확인되었다(도 2 참조).

<32>

상기 구조식(I)의 신규 페로몬의 3차원 입체화학구조를 규명하기 위하여, 2D-수소핵자기 공명스펙트럼(1H -NMR)은 듀트로메탄올(CD_3OD)을 용매로 하여 측정하였고, 탄소핵자기 공명스펙트럼(^{13}C -NMR) 또한 듀트로메탄올(CD_3OD)을 용매로 하여 측정하여서 결과를 얻었다. 케미컬 쉬프트는 피피엠(ppm)으로 주어졌다.

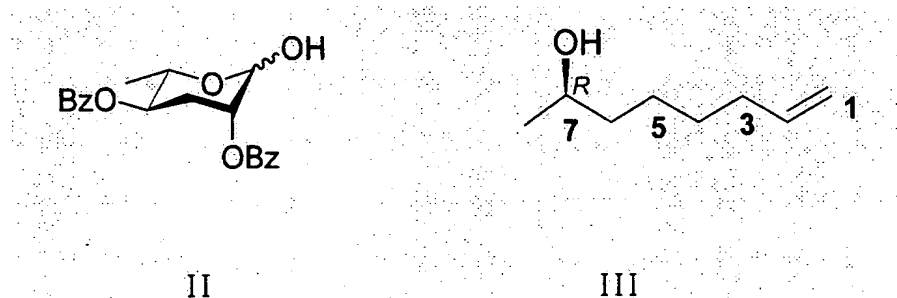
<33>

1H -NMR(도 3 참조)과 ^{13}C -NMR(도 4 참조), DEPT(도 5 참조)에 의한 각 탄소의 위치를 확인한 후, 명백한 1H -와 ^{13}C 와의 관계를 알기 위한 1H -와 ^{13}C -NMR 케미컬 쉬프트는 HMBC(도 6 참조), HMQC(도 7 참조), ROESY(도 8 참조), TOCSY(도 9

참조) 스펙트럼을 사용하였다. 그 HMBC 결과는 표 4에 나타내었다.

<34> 3차원 공간상의 입체상호관계를 측정하기 위하여 NOE의 2차원 NMR 기술을 사용하였으며, 얻어진 NOE 스펙트럼은 도 10 내지 도 12에 나타내었다.

<35> 본 발명의 상기 구조식(I)의 6R-(3,6-디데옥시-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산은 하기 구조식(II) 및 구조식(III)의 반응물질의 짝지움반응으로 제조한다.

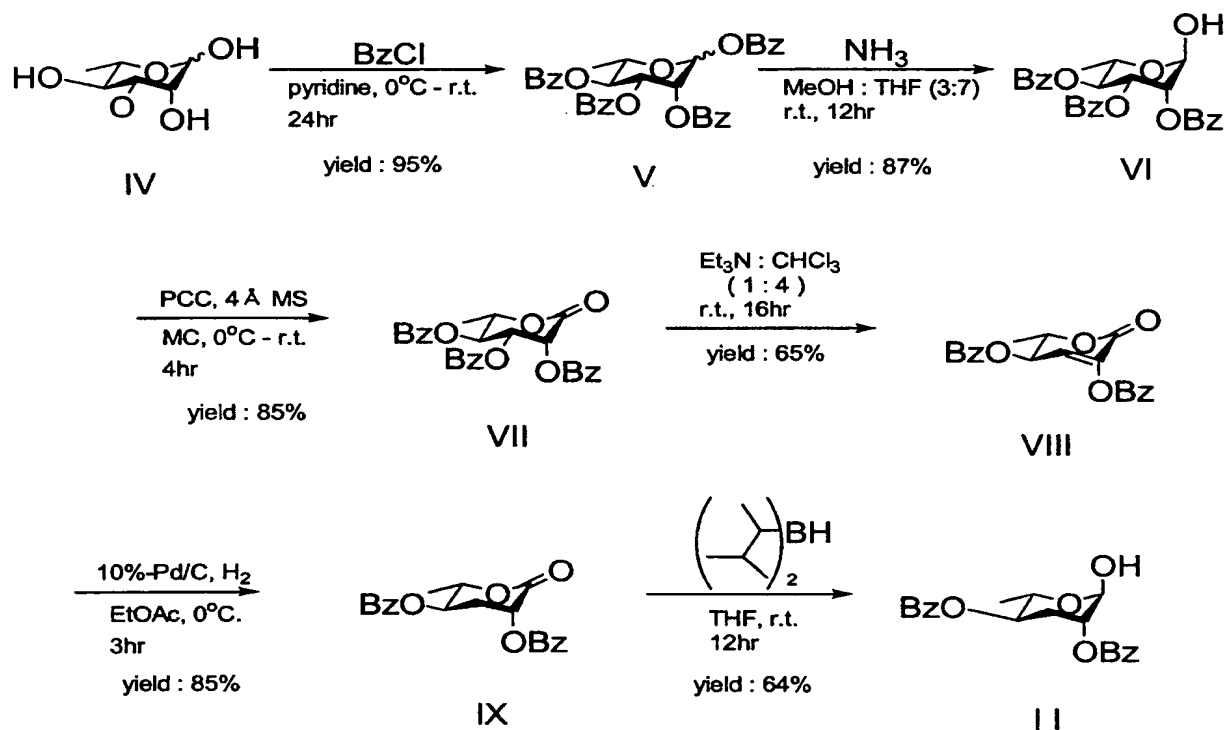


<36>

<37> 상기 구조식(II)의 2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시-L-아라비노-헥소피라노스는 L-람노즈(rhamnose) 모노하이드레이트(IV)로부터 반응식 1과 같이 합성되었다.

<38>

(반응식 1)



<39>

<40>

상기식에서, Bz는 벤조일기이다.

<41>

구조식(IV) 화합물의 4개의 하이드록시기를 벤조일크로라이드를 이용하여 보호시켜 구조식(V) 화합물을 제조하고, 암모니아를 사용하여 C-1의 벤조일그룹을 선택적으로 제거하여 구조식(VI) 화합물을 제조한다.

<42>

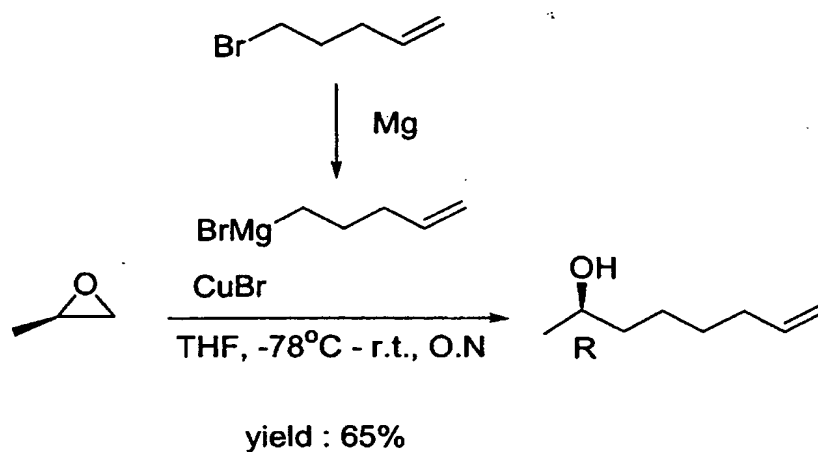
구조식(VI) 화합물의 C-1의 하이드록시기는 피리디늄 클로로클로메이트(PC C)를 사용하여 산화하여 구조식(VII)의 케톤 화합물을 만들고, 다음 트리에틸아민을 사용하여 구조식(VII)의 C-3의 벤조일그룹을 선택적으로 제거하여 구조식(VIII) 화합물을 제조한 후, 구조식(VIII) 화합물을 10% 팔라듐/카본 촉매하에서 수소화 반응을 하여 구조식(IX) 화합물을 얻었다. 이때, C-2의 O-벤조일 그룹은 베타방향

을 갖는 입체구조물을 얻었다.

<43> 마지막으로 키랄 디소아밀보로하이드라이드를 이용하여 구조식(IX) 화합물의 C-1의 케톤기를 환원하여 입체선택적으로 C-1 중간체, 알파아노머인 2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시-L-아라비노-헥소피라노스(II)를 제조하였다.

<44> 다른 반응물질인 구조식(III) 화합물은 (R)-(+)-1,2-에폭시프로판을 원료로 하여 반응식 2의 방법에 따라 제조하였다.

<45> (반응식 2)



III

<46>

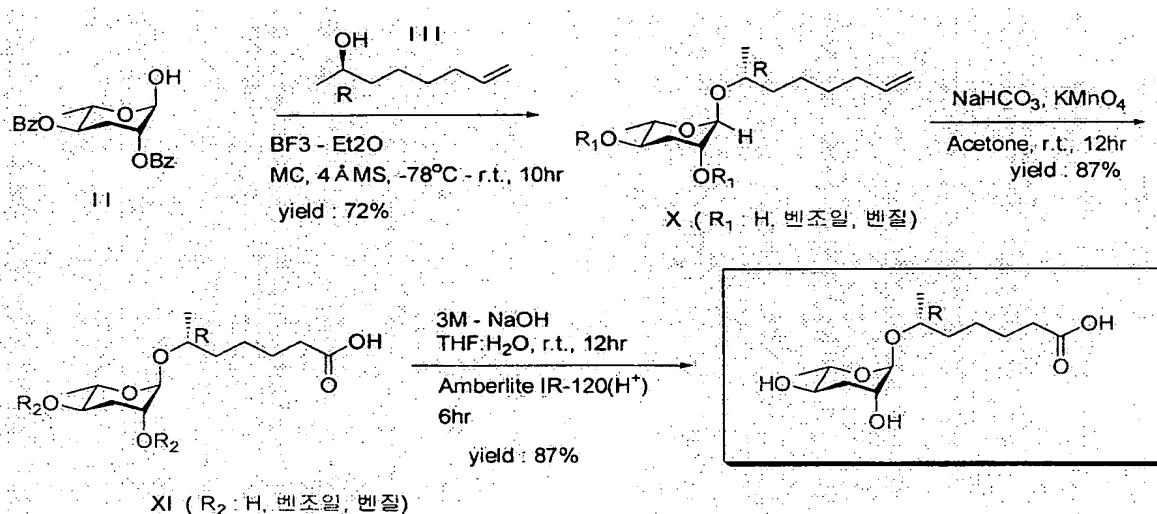
<47> 상기 반응식 2에 나타난 바와 같이, 먼저 합성된 1M 4-펜테닐마그네슘 브로마이드에 (R)-(+)-1,2-에폭시프로판을 가해서 (2R)-7-옥텐-2-올(III)을 제조한다.

<48> 다음 상기와 같이 하여 얻어진 구조식(II) 및 구조식(III) 화합물을 반응식

3과 같이 하여 구조식(I) 화합물을 제조한다.

<49>

(반응식 3)



<50>

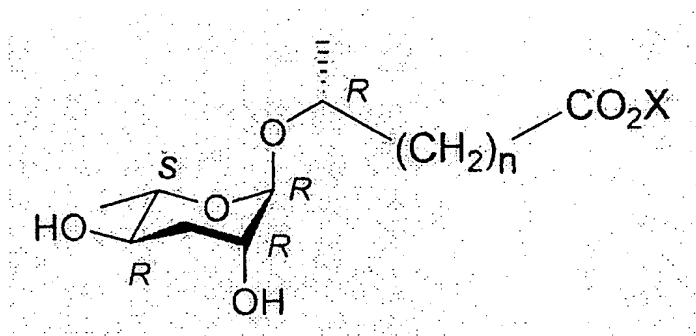
<51>

상기 구조식(II) 및 구조식(III)의 화합물을 루이스산 촉매하에서 아세탈화 반응시켜 착지움된 화합물 (2R)-옥트-7-엔-2-일-2,4-디-O-벤질-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노시드(X)을 얻었으며, 구조식(X)의 아리파틱의 말단 이중결합을 산화제 과망간산칼륨을 이용하여 단일반응으로 유기산인 (6R)-6-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실)헵타노익산(XI)을 제조하고, 마지막으로 수산화나트륨으로 C-2와 C-3의 벤조일그룹을 제거하고 앰버라이트를 사용하여 산성화시켜 구조식(I) 화합물을 제조하였다.

<52>

또한 상기 구조식(I) 화합물은 염기와 반응하여 하기 구조식(I-1)의 부가염

을 형성하였다. 상기 염기로서는 의약적으로 허용될수 있는 알칼리 또는 일칼리토 금속염을 사용할 수 있다.



(I-1)

상기 식에서, X는 수소, 알칼리 또는 알칼리토류금속이고, n는 1~6의 정수이다.

전합성된 상기 구조식(I) 화합물은 분광학적(2D-NMR, C-13 NMR, IR, HRMS, specific rotation = $[\alpha]_D^{20} = -81.0$ (c = 0.1, MeOH))으로 천연 페로몬의 분광 스펙트라와 모두 일치하여 천연과 동일한 페로몬이 제조되었음을 확인하였다.

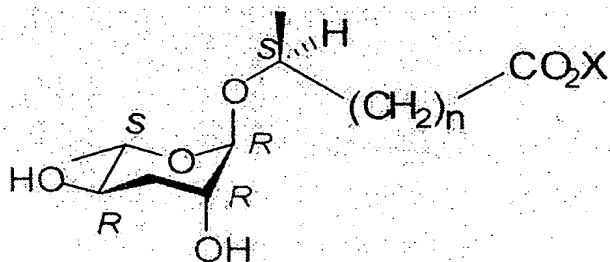
이 전합성은 절대입체화학구조가 알려진 L-람노즈(rhamnose)를 원료로 시작하였고, 합성된 구조식(I) 화합물의 모든 분광학 스펙트라의 측정치와 동일하므로 동시에 꼬마선충에서 분리된 천연 페르몬의 절대입체화학구조(absolute configuration)가 구조식(I) 임을 확인하였다.

또한 상기 입체구조식(I) 화합물 외에 반응식 3의 합성과정에서, 반응물질인

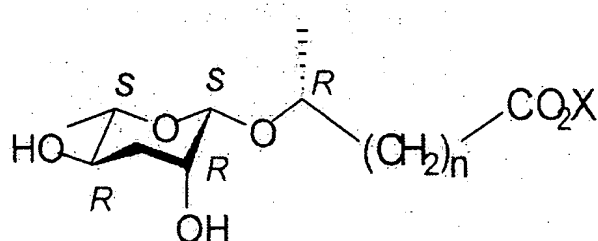
구조식(III) 대신에 알킬유기산의 탄소체인의 길이 n 이 1에서 6의 정수를 갖는 다른 알킬유기산을 짝지움반응시켜 구조식(I-1)의 여러 유도체를 합성할 수도 있다.

<59> 또한 반응식 3의 합성과정에서, 반응물질인 구조식(III)의 7S-입체이성체를 반응시키면, C-6에서의 S-형 입체이성체(I-2)를 합성할 수 있다.

<60> 그리고 상기 반응식 1의 구조식(IX)에서 구조식(II) 화합물 제조시에, C-1' 베타 에피머를 사용하여 얻어지는 구조식(II)의 C-1' 베타 에피머를 사용하면, C-1'에서의 S-형 입체이성체를 가지는 구조식(I-3) 화합물을 합성할 수도 있다.



(I-2)



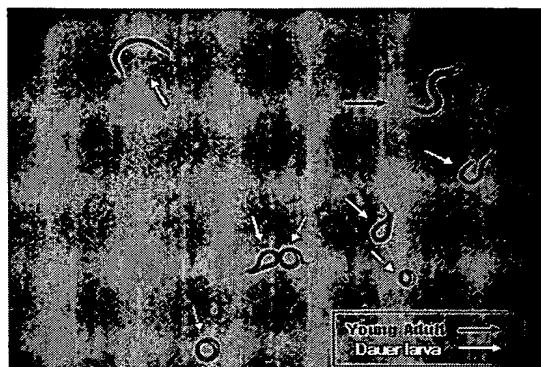
(I-3)

<65> 상기 식에서, n 는 1~6까지의 정수이며, X 는 H, 알카리 또는 알카리 토류금 속이다.

- <66> 상기 합성에 의하여 본 발명의 페로몬(I)과 그 유도체의 대량제조가 가능하게 되어, 노화 및 스트레스 억제 관련 약효검색을 시행하고 이 페로몬의 활성 타겟 단백질의 검색 발굴을 할 수 있는 길을 열어주었다.
- <67> 다음, 본 발명의 제조방법에 의하여 합성된 화합물 6R-(3,6-디데옥시-L-아라비노 -헥소피라노실옥시)헵타노익산(I)의 장기휴면효과(dauer effect)를 꼬마선충을 이용하여 측정하였다.
- <68> 합성된 페로몬을 먹이, 온도 그리고 군집밀도와 같은 여러 조건을 달리하면서 꼬마선충(*C. elegans*)에 대한 장기휴면효과를 측정하였다.
- <69> 특히 적합한 환경인 먹이, 성장하기에 적절한 온도(15-25℃), 낮은 개체 군집밀도하에서는 L2 전반부 혹은 L3 후반부에서 L4, 성체(adult) 단계로 넘어가야 하는데도 불구하고, 합성한 페로몬 물질을 같이 넣었을 때에는 휴면유충기(dauer larva) 단계로 들어갔다.
- <70> 휴면유충기의 꼬마선충은 먹지도 않으며, 움직이지도 않는 형태로 몸을 원형태를 하고 있거나 둥근 형태를 취하고 있다. 비교 대상으로 휴면유충기의 꼬마선충 7마리와 L4 단계를 지나 성체가 된 꼬마선충 1마리를 비교 관찰함으로써, 합성된 페로몬 물질은 장기휴면효과에 크게 영향을 미치는 것으로 판단되고, 표 1의 사진에서도 성장하지 않고 움직이지 않는 것을 관찰할 수 있었다.

<71>

표 1 합성된 페로몬(I) 처리후의 꼬마선충의 휴면유충기와 성체



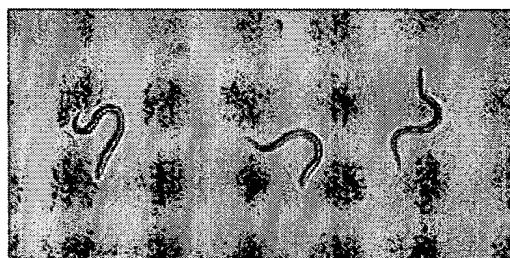
<72>

<73>

또한, 표 2에 꼬마선충이 완전하게 휴면유충기(dauer larva) 단계로 접어든 이미지를 나타내었다.

<74>

표 2 휴면유충기(Dauer larva)의 꼬마선충



<75>

<76>

다음에 첨부한 예비실험(표 3 참조)에서 알 수 있는 바와 같이, 320 μg /plate의 합성 페로몬과 이. 콜라이(E.coli) 먹이 농도에서 거의 100%의 장기휴면 효과를 보임을 확인할 수 있었다.

<77>

이러한 결과는 앞으로의 연구 방향에 대해서 기초가 되어 여러가지 실험들을 해 나가기 위해서는 더 많은 페로몬 물질의 양을 필요로 한다. 여기에서 합성한 페로몬 물질의 중요성이 나타나며, 많은 페로몬 물질의 합성과 다양한 유도체들의

합성으로 인해 보다 좋은 연구 결과가 기대된다.

<78> 이하, 실시예에 의하여 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다. 이들 실시예는 오직 본 발명을 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 국한되지 않는다는 것은 자명할 것이다.

<79> 실시예 1

<80> 1,2,3,4-테트라-O-벤조일-L-람노피라노즈(V)의 합성

<81> L-람노즈 모노하이드레이트(IV) (7.5g, 41.2 mmol)을 건조 피리딘 (100ml)에 녹인 후, 온도를 0℃로 낮추고 벤조일클로라이드 (28.7ml, 0.247 mmol)를 조심스럽게 첨가한다. 반응물을 서서히 상온으로 올리고, 16시간후 물 (15ml)을 가하여 반응을 종결한다.

<82> CH₂Cl₂ (50ml×2)으로 추출하고, 1M HCl (40ml×2)과 포화 NaHCO₃ 수용액 (40 ml)으로 씻어준 후 무수 MgSO₄로 건조하였다. 용액을 감압농축한 후, 플래시 (플래시) 컬럼크로마토그래피 (톨루엔/EtOAc, 10:1, v/v)를 사용하여 화합물(V) (22.7g, 95%, α:β = 2:1)를 분리하였다.

<83> V α; 무정형 백색 고체, R_f=0.58 (톨루엔/EtOAc, 10:1, v/v);

<84> [α]_D²² = +82.0 (c=1.5, CHCl₃) [lit.41 [α]_D=+80.0 (c=1.5, CHCl₃)];

<85> IR(film) ν_{max} 3066, 3032, 2986, 1730, 1601, 1452, 1260, 1176, 1094,

1068, 1027, 965 cm^{-1} ;

<86> ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.22-7.25 (m, 20H, aromatic H), 6.57 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz, H-1), 6.01 (dd, 1H, $J = 3.4, 10.2$ Hz, H-3), 5.89 (dd, 1H, $J = 1.9, 3.2$ Hz, H-2), 5.82 (t, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-4), 4.41-4.35 (m, 1H, H-5), 1.42 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, $-\text{CH}_3$);

<87> ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3) δ 165.8(2), 165.4, 164.1, 134.0, 133.8, 133.6, 133.4, 130.2(2), 130.1(2), 129.8(4), 129.1(2), 129.0(2), 128.8(2), 128.7(2), 128.6(2), 128.4(2), 91.4(C-1, α), 71.3, 70.0, 69.8, 69.4, 17.8(C-6);

<88> HRMS(FAB) 계산치 $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{NaO}_9$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$) m/z 603.1631, 실측치 603.1637

<89> 실시예 2

<90> 2,3,4-트리-O-벤조일-L-람노피라노즈(VI)의 합성

<91> 화합물 V (22.4g, 38.6 mmol)를 $\text{MeOH}:\text{THF}$ (3:7, 400ml)에 녹인 후, 0°C 에서 NH_3 가스를 15분간 버블링(bubbling)하고, 0°C 에서 1시간 동안 교반한다. 위의 과정을 반복하면서 TLC로 반응의 진행을 확인, 용매를 감압농축한 후 플래시 컬럼 크로마토그래피 (톨루엔/ EtOAc , 10:1, v/v)를 사용하여 화합물(VI) (16g, 87%, $\alpha:\beta$

= 14:1)을 분리하였다.

<92> VI α; 백색 고체, Rf = 0.18 (톨루엔/EtOAc, 10:1, v/v);

<93> $[\alpha]_D^{23} = +236.0$ (c = 1.0, CHCl₃);

<94> IR(film) ν_{\max} 3458, 3062, 2985, 2935, 1727, 1601, 1451, 1348, 1264, 1102, 1069, 1027 cm⁻¹;

<95> ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.12–7.22 (m, 15H, aromatic H), 5.95 (dd, 1H, J = 3.2, 10.1 Hz, H-3), 5.74–5.62 (m, 2H), 5.49–5.48 (m, 1H), 4.54–4.43 (m, 1H, H-5), 4.21 (d, 1H, J = 4.0 Hz, -OH), 1.37 (d, 3H, J = 6.2 Hz, -CH₃);

<96> ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 165.9, 165.8, 133.6, 133.5, 133.3, 130.0(2), 129.9(2), 129.8(2), 129.4, 129.3, 129.2, 128.7(2), 128.5(2), 128.4(2), 92.3(C-1, α), 72.1, 71.5, 69.9, 66.7, 17.8(C-6);

<97> HRMS(FAB) 계산치 C₂₇H₂₄NaO₈ (M⁺ + Na) m/z 499.1369, 실측치 499.1372.

<98> 실시예 3

<99> 2,3,4-트리-O-벤조일-L-람노노-1,5-락톤(VII)의 합성

<100> PCC (30g, 0.139 mmol)와 잘 건조된 4Å 분자체(molecular sieves)

(25g)를 N₂ 기류 하에서 플라스크에 넣는다. 건조 CH₂Cl₂ (250ml)를 넣고, 상온에서 1시간 교반한 후에 0℃로 냉각하였다. 화합물 VI (16g, 33.6 mmol)를 건조 CH₂Cl₂ (250ml)에 녹여 첨가 후, 실온으로 서서히 올리고 4시간 교반한다. 차가운 Et₂O (200ml)로 반응종결 후 여과 (실리카겔)하고, 용매를 감압 농축한 후 플래시 컬럼크로마토그래피 (톨루엔/EtOAc, 10:1, v/v)를 사용하여 화합물(VII) (13.54g, 85%)를 분리하였다.

<101> VII; 무정형 백색 고체, R_f = 0.51 (톨루엔/EtOAc, 10:1, v/v);

<102> $[\alpha]_D^{22} = -10.0$ (c = 0.5, CHCl₃);

<103> IR(film) ν_{\max} 3064, 3031, 2983, 2936, 1784, 1730, 1601, 1452, 1393, 1259, 1096, 1026 cm⁻¹;

<104> ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.10–7.29 (m, 15H, aromatic H), 6.28 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.05 (dd, 1H, J = 1.4, 3.8 Hz), 5.34 (dd, 1H, J = 1.4, 11.0 Hz), 4.96–4.85 (m, 1H, H-5), 1.61 (d, 3H, J = 6.3 Hz, -CH₃); ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃) δ 165.9(C-1), 165.1, 164.9, 164.8, 134.0, 133.9, 133.8, 130.1(4), 130.0(2), 128.7(5), 128.5(3), 128.4, 74.8, 74.1, 71.8, 67.6, 19.0(C-6);

<105> HRMS(FAB) 계산치 C₂₇H₂₃O₈ (M⁺ + H) m/z 475.1393, 실측치 475.1393.

<106> 실시예 4

<107> 2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시-L-에리트로-헥스-2-에노노-1,5-락톤(VIII)의
합성

<108> 화합물 VII (13.2g, 27.8mmol)을 N₂ 기류 하에서 Et₃N : CHCl₃ (1:4, 500ml)에 녹인후 상온에서 16시간 교반한다. 반응종결후 물로 씻어주고, 유기층을 무수 MgSO₄로 건조하였다. 용액을 감압농축한 후 플래시 컬럼크로마토그래피 (톨루엔 / EtOAc, 10:1, v/v)를 사용하여 화합물 VIII (6.37g, 65%)을 분리하였다.

<109> VIII; 결정성 백색 고체, R_f = 0.53 (톨루엔 / EtOAc, 10:1, v/v);

<110> mp 108-112°C (lit.⁴⁰ mp 107-110°C);

<111> $[\alpha]_D^{21} = -93.1$ (c = 1.0, CHCl₃) [lit.⁴³ $[\alpha]_D^{20} = -93.0$ (c = 1.0, CHCl₃)];

<112> IR(film) ν_{\max} 3069, 3007, 2936, 2920, 1738, 1674, 1598, 1452, 1355, 1257, 1155, 1115, 1060 cm⁻¹;

<113> ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.13-7.44 (m, 10H, aromatic H), 6.71 (d, 1H, J = 4.3 Hz, H-3), 5.69 (t, 1H, J = 4.7 Hz, H-4), 5.00-4.90 (m, 1H, H-5), 1.64 (d, 3H, J = 6.7 Hz, -CH₃);

- <114> ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3) δ 165.5, 164.3, 158.0(C-2), 140.8, 134.3, 133.9, 130.5(2), 130.0(2), 128.7(5), 127.9, 125.6, 77.4, 68.6, 18.4(C-6);
- <115> HRMS(FAB) 계산치 for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_6$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) m/z 353.1025, 실측치 353.1023.
- <116> 실시예 5
- <117> 2,4-디-O-벤조일-3,6-디다이옥시-L-아라비노-헥사노-1,5-락톤(IX)의 합성
- <118> 화합물 VIII (6.1g, 17.31 mmol)에 EtOAc (300mℓ)를 넣고, 10%-Pd/C (400m g)를 첨가한 후, 수소 가스로 치환하여 상온에서 3시간 동안 교반한다. 반응물을 셀라이트(celite) 545를 이용하여 여과한 후, 용액을 감압농축한 후 플래시 컬럼크로마토그래피 (톨루엔 / EtOAc, 10:1, v/v)를 사용하여 화합물 IX (5.2g, 85%)을 분리하였다.
- <119> IX; 백색 고체, $R_f = 0.45$ (톨루엔 / EtOAc, 10:1, v/v);
- <120> $[\alpha]_D^{21} = +18.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3) [lit.⁴³ $[\alpha]_D^{20} = +18.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3)];
- <121> IR(film) ν_{max} 3031, 2982, 2939, 1724, 1601, 1452, 1383, 1273, 1114, 1070, 1028 cm^{-1} ;
- <122> ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.11–7.43 (m, 10H, aromatic H), 5.90 (dd, 1H, $J = 7.6, 12.0$ Hz, H-2), 5.30–5.25 (m, 1H, H-4), 4.87–4.77 (m, 1H, H-5), 2.78–

2.52 (m, 2H, H-3eq, 3ax), 1.58 (d, 3H, J = 6.5 Hz, -CH₃);

<123> ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃) δ 168.0(C-1), 165.5(2), 133.9, 133.8, 130.2(2), 129.9(2), 129.1, 129.0, 128.8(2), 128.6(2), 76.9, 70.5, 65.0, 30.2(C-3), 19.3(C-6);

<124> HRMS(FAB) 계산치 C₂₀H₁₉O₆ (M⁺ + H) m/z 355.1182, 실측치 355.1178

<125> 실시예 6

<126> 2,4-디-O-벤조일-3,6-디다이옥시-L-아라비노-헥소피라노스(II)의 합성

<127> (1) 0.5M 디소밀보로하이드라이드의 제조

<128> N₂ 기류 하에서 1M BH₃-THF (65ml)를 -10℃로 냉각시킨 후, 2M 2,3-디메틸-2-부텐 (65ml)을 천천히 첨가하였다. 0℃에서 2시간 교반후 다음, 반응 (2)에 사용하였다.

<129> (2) 2,4-디-O-벤조일-3,6-디다이옥시-L-아라비노-헥소피라노스 (II)의 합성

<130> 반응 (1)에서 준비한 0.5M 디소아밀보로하이드라이드(127ml)에 화합물 IX (5g, 14.11 mmol)을 건조 THF (15ml)에 녹여 첨가하고 상온에서 20시간 동안 교반한다. 반응종결후 물 (3ml)을 첨가후 30분간 교반한다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후 30% H₂O₂ (15ml)를 첨가하고, pH가 7-8이 되게 3N NaOH를 부과하였다.

용매 THF는 감압농축한 후, CH_2Cl_2 (100ml)에 녹여 물(50ml)로 씻어주고, 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조하였다. 용액을 감압농축한 후 플래시 컬럼크로마토그래피 (톨루엔 / EtOAc, 10:1, v/v)를 사용하여 화합물 II (4.72g, 93.8%, $\alpha:\beta = 4.6:1$)을 분리하였다.

<131> II α ; 무색 시럽, $R_f = 0.23$ (톨루엔 / EtOAc, 10:1, v/v);

<132> $[\alpha]_D^{24} = +51.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

<133> IR(film) ν_{max} 3448, 3065, 3027, 2979, 1720, 1601, 1452, 1270, 1112, 1095, 1068, 1025 cm^{-1} ;

<134> ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.15–7.43 (m, 10H, aromatic H), 5.29 (s, 1H, H-1), 5.25–5.15 (m, 2H, H-2, H-4), 4.39–4.28 (m, 1H, H-5), 3.51 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz, -OH), 2.44 (td, 1H, $J = 3.8, 13.5$ Hz, H-3eq), 2.29 (ddd, 1H, $J = 3.1, 11.0, 13.7$ Hz, H-3ax), 1.30 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, $-\text{CH}_3$);

<135> ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3) δ 166.0, 165.8, 133.5, 133.4, 130.0(3), 129.8(3), 128.6(4), 91.1(C-1, α), 71.0(C-2), 70.7(C-4), 67.0(C-5), 29.2(C-3), 18.0(C-6);

<136> HRMS(FAB) 계산치 $C_{20}H_{21}O_6$ ($M^+ + H$) m/z 357.1338, 실측치 357.1334

<137> 실시예 7

<138> (2R)-7-옥텐-2-올 (III)의 합성

<139> (1) 4-펜테닐마그네슘 브로마이드의 합성

<140> 건조 THF (3ml)에 들어있는 Mg (571mg, 23.5 mmol)의 현탁액에 5-브로모-1-펜텐 (2.8ml, 23.5 mmol)을 건조 THF (20ml)에 녹여 30분 넘게 천천히 한방울씩 첨가한다. 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 환류시킨 후, 실온으로 냉각시켜 그리그나드 용액을 준비하였다.

<141> (2) (2R)-7-옥텐-2-올 (III)의 합성

<142> (R)-(+)-1,2-에폭시프로판 (1.12ml, 16.0 mmol)을 건조 THF (23ml)에 녹이고, CuBr (230mg, 1.6 mmol)를 첨가한 후 -78℃로 온도를 내린다. 반응 (1)에서 준비한 1M 4-펜테닐마그네슘 브로마이드 (23ml, 23.5 mmol)용액을 반응 혼합물에 첨가한다. 서서히 상온으로 올려 4시간 동안 교반하고, 포화 NH_4Cl 수용액 (10 ml)로 반응을 종결하였다. Et_2O (20ml×2)로 추출하고, 물(10ml)로 씻어준 후, 유기층은 무수 $MgSO_4$ 로 건조하였다. 용액을 감압농축한 후 플래시 컬럼크로마토그래피 (Et_2O / n-펜텐, 10:1, v/v)를 사용하여 화합물 III (1.3g, 65%)를 분리하였다.

<143> III ; 무색 액체, Rf = 0.15 (Et₂O / n-펜텐, 5:1, v/v);

<144> $[\alpha]_D^{23} = -10.7$ (c = 0.28, CHCl₃);

<145> IR(film) ν_{\max} 3357, 2969, 2930, 2858, 1641, 1460, 1416, 1374, 1305, 1122
cm⁻¹;

<146> ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.89-5.73 (m, 1H, H-2), 5.03-4.92 (m, 2H, H-1), 3.80-3.78 (m, 1H, H-7), 2.07 (m, 2H, H-3), 1.43-1.39 (m, 6H, H-4, 5, 6), 1.18 (d, 3H, J = 6.1 Hz, -CH₃);

<147> ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃) δ 138.9(C-2), 114.4(C-1), 68.0(C-7), 39.2(C-6), 33.8(C-3), 29.0(C-4), 25.3(C-5), 23.5(C-8)

<148> 실시예 8

<149> (2R)-옥트-7-엔-2-일-2,4-디-O-벤질-3,6-디다이옥시- α -L-아라비노-헥소피라노시드 (X)의 합성

<150> 화합물 II (2.0g, 5.61 mmol, 1eq)과 화합물 III (1.08g, 8.42 mmol), 4Å 분자채 (200mg)를 N₂ 기류 하에서 건조 CH₂Cl₂ (30ml)에 녹인 후 0℃로 온도를 내린다. BF₃-Et₂O (2.85ml, 16.8 mmol, 4eq)를 천천히 첨가하고, 10시간 동안 교반 후,

Et₃N (5mℓ)을 부과하여 반응을 종결하고 여과하였다. 용액을 감압농축한 후 플래시

컬럼크로마토그래피 (n-헥산 / EtOAc, 5:1, v/v)를 사용하여 화합물 X (1.89g, 72%)를 분리하였다.

<151> X ; 무색 시럽, Rf = 0.55 (n-헥산 / EtOAc, 5:1, v/v);

<152> $[\alpha]_D^{22} = +0.9$ (c = 1.0, CHCl₃);

<153> IR(film) ν_{\max} 3069, 2974, 2933, 2859, 1723, 1602, 1451, 1316, 1267, 1152, 1108, 1068, 1025 cm⁻¹;

<154> ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.14–7.42 (m, 10H, aromatic H), 5.93–5.76 (m, 1H), 5.26–5.16 (m, 2H, H-2, H-4), 5.07–5.00 (m, 3H, H-1), 4.20–4.09 (m, 1H, H-5), 3.85 (m, 1H), 2.48–2.41 (m, 1H, H-3'eq), 2.28–2.17 (m, 1H, H-3'ax), 2.11 (m, 2H), 1.68–1.37 (m, 6H), 1.30 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 1.20 (d, 3H, J = 6.1 Hz);

<155> ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 165.7, 138.9, 133.3, 133.2, 129.9(3), 129.6(2), 128.5(4), 114.5, 93.8(C-1', α), 72.5, 71.3, 70.7, 67.0, 37.0, 33.8, 29.8, 28.8, 25.3, 19.2, 17.9;

<156> HRMS(FAB) 계산치 $C_{28}H_{35}O_6 (M^+ + H)$ m/z 467.2434, 실측치 467.2438

<157> 실시예 9

<158> (6R)-6-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디다이옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실)헵타
노익산 (XI)의 합성

<159> 화합물 X (1.8g, 3.86 mmol)를 아세톤 (150ml)에 녹인 후, $NaHCO_3$ (972mg, 11.57 mmol)를 넣고, $KMnO_4$ (3g, 19.29 mmol)를 천천히 첨가하여 12시간 교반한다.
반응 종결후 10% HCl(20ml)로 산성화시켰다. EtOAc (100ml \times 2)로 추출하고, 브라인(brine) (70ml)으로 씻어준 후 유기층은 무수 $MgSO_4$ 로 건조하였다. 용액을 감압
농축한 후 플래시 컬럼크로마토그래피 (n-헥산 / EtOAc, 5:1, v/v)를 사용하여 화
합물 XI (1.51g, 87%)을 분리하였다.

<160> XI ; 무색 시럽, $R_f = 0.13$ (헥산 / EtOAc, 5:1, v/v);

<161> $[\alpha]_D^{22} = -1.9$ (c = 1.0; $CHCl_3$);

<162> IR(film) ν_{max} 3063, 2973, 2935, 1721, 1602, 1451, 1316, 1267, 1109,
1068, 1025 cm^{-1} ;

<163> 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 10.69 (bs, 1H, -OH), 8.14-7.42 (m, 10H,

aromatic H), 5.26-5.17 (m, 2H, H-2', H-4'), 4.98 (s, 1H, H-1'), 4.19-4.08 (m, 1H, H-5'), 3.87 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 3H), 2.28-2.17 (m, 1H, H-3'ax), 1.72-1.45 (m, 6H), 1.31 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 1.21 (d, 3H, J = 6.0 Hz);

<164> ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3) δ 179.8, 165.8, 165.7, 133.3, 133.2, 130.0, 129.9(2), 129.8, 129.7(2), 128.5(4), 93.8(C-1', α), 72.4, 71.2, 70.7, 67.1, 36.7, 34.0, 29.7, 25.2, 24.6, 19.1, 17.9;

<165> HRMS(FAB) 계산치 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_8$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) m/z 485.2175, 실측치 485.2165

<166> 실시예 10

<167> 6R-(3,6-디데옥시-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산(I)의 합성

<168> 화합물 XI (472.9mg, 0.976 mmol)을 MeOH (20ml)에 녹이고, 0℃에서 NaOMe (52.7mg, 0.976 mmol)를 첨가하였다. 온도를 서서히 상온으로 올리고, 12시간 교반한다. 반응 종결후 MeOH을 감압농축한 후, 부생성물인 메틸벤조에이트의 제거를 위해 물(20ml)에 녹인 후, CH_2Cl_2 (20ml×5)를 이용하여 씻어준다. 수용액층을 암버라이트(Amberlite) IR-120(H^+) (500mg)를 이용하여 산성을 맞추고, 여과후 수용액층을 동결건조 시스템을 이용하여 물을 제거한후 플래시 컬럼크로마토그래피 (EtOAc / MeOH, 11:1, v/v)를 사용하여 화합물 I (234.6mg, 87%)를 분리하였다.

<169> I ; 무색 오일, Rf = 0.43 (EtOAc / MeOH, 11:1, v/v);

<170> $[\alpha]_D^{20} = -81.0$ (c = 0.1, MeOH);

<171> IR(film) ν_{\max} 3391, 2969, 2933, 1712, 1452, 1379, 1244, 1126, 1103, 1042, 1031 cm^{-1} ;

<172> ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 4.64 (s, 1H, H-1'), 3.80-3.77 (m, 1H, H-6), 3.72-3.71 (m, 1H, H-2'), 3.63-3.59 (m, 1H, H-5'), 3.54-3.49 (m, 1H, H-4'), 2.30 (t, 2H, J = 7.5 Hz, H-2), 1.96-1.92 (m, 1H, H-3'eq), 1.79-1.74 (m, 1H, H-3'ax), 1.61 (m, 2H, H-3), 1.56-1.50 (m, 2H, H-5), 1.47 (m, 2H, H-4), 1.21 (d, 3H, J = 6.5 Hz, H-6'), 1.12 (d, 3H, J = 6.5 Hz, H-7);

<173> ^{13}C NMR (125.7 MHz, CD_3OD) δ 177.7(C-1), 97.6(C-1', α), 72.4(C-6), 71.3(C-5'), 70.1(C-2'), 68.5(C-4'), 38.2(C-5), 36.1(C-3'), 35.0(C-2), 26.5(C-3), 26.1(C-4), 19.4(C-7), 18.2(C-6');

<174> HRMS(FAB) 계산치 $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_6$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) m/z 277.1651, 실측치 277.1652

<175> 실시예 11

<176> 6R-(3,6-다이디옥시-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산의 염기부가염

(I-1 : $n = 4$, $X = Na$)의 합성.

<177> 구조식(I) 화합물(267mg, 1.0 mmol)을 MeOH (10ml)에 녹이고, 0℃에서 NaOHMe(40.0mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 서서히 상온으로 올리고, 1시간 교반한다. 반응종결 후 MeOH를 감압농축한 후 여과후, 수용액층을 동결건조 시스템을 이용하여 물을 제거하여 구조식(I-1) 화합물(271mg, 95%)를 분리하였다.

<178> 실험예

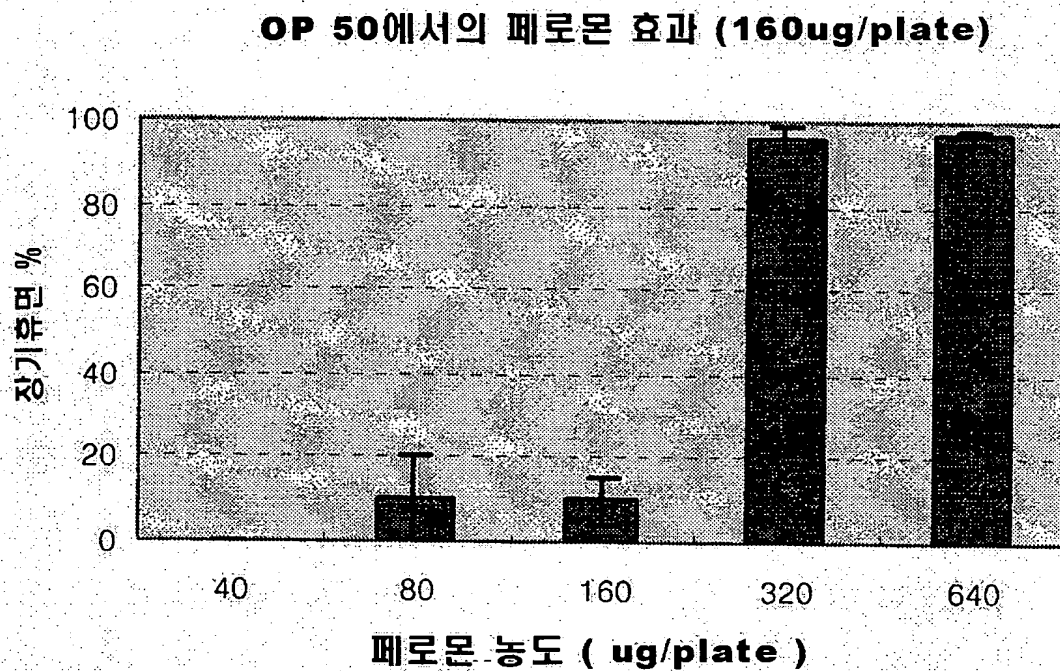
<179> 장기휴면효과 활성의 측정.

<180> 본 발명의 디옥소아테미시닌의 장기휴면효과 확인을 위한 활성측정은 펩톤이 없는 에스. 베이잘 한천배지에 올려서 측정하였다(Vowels and Thomas, Genetics 130: 105-123, 1992).

<181> 본 발명의 화합물의 꼬마선충의 페르몬에 대한 장기휴면효과 활성을 하기 표 3에 나타내었다.

<182>

표 3 꼬마선충의 페로몬에 대한 장기휴면효과 활성



<183>

<184>

표 4

<185>

페로몬, 6-(3,5-디하이드록시-6-메틸-테트라하이드로-피란-2-일옥시)-헵타노
익산의 스펙트럼분석 결과

Position	δ_H (mult,J)	δ_C	HMBC (H to C)
1		177.3	2, 3
2	2.30 (t,7.5)	34.6	1, 3
3	1.64 (m)	25.5	2, 4, 5, 6
4	1.47 (m)	25.1	2, 3, 5
5	1.50-1.48 (m)	37.1	3, 4, 6, 7
6	3.80-3.77 (m)	71.3	5, 7, 1'
7	1.14 (d,6.5)	18.3	5, 6
1'	4.66 (s)	96.6	2', 3', 6
2'	3.73-3.72 (m)	69.0	1', 3'
3'	1.97-1.95 (m)	34.9	1', 4', 5'
	1.79-1.74 (m)		
4'	3.54-3.59 (m)	67.4	3', 5', 6'
5'	3.64-3.62 (m)	70.2	3', 4', 6'
6'	1.24 (d,6.5)	17.2	4', 5'

<186>

【발명의 효과】

<187>

이상에서 상세히 설명한 바와 같이, 본 발명은 꼬마선충(*C. elegans*)으로부터 분리되는 신규 페로몬 화합물, 6-(3,5-디하이드록시-6-메틸-테트라하이드로-피란-2-일옥시)-헵타노익산 및 그 염의 입체 분자구조를 처음 규명하였고, 이에 근거하여 최초의 효율적 전합성을 성공하여 꼬마선충으로부터 얻어지는 극미량의 페로몬의 미량분리의 한계를 극복하여 이를 대량생산하는 길을 확립하였다.

<188>

따라서 페로몬에 의하여 유발되는 생체내 노화, 스트레스, 대사경로와 신호 전달 체계 및 항암제 개발, 비만, 신경기관의 반응 그리고 이와 관련된 노화, 스트

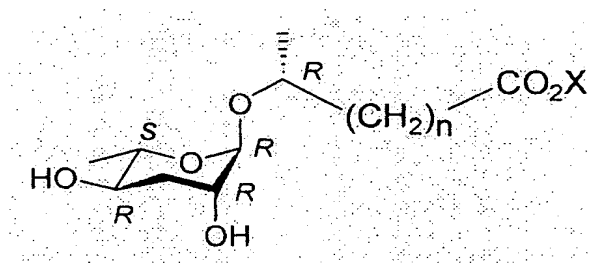
레스 억제 약물 개발연구에 많은 효과를 얻을 수 있게 되었다. 또한 이 페로몬의
활성 타겟 단백질의 검색 발굴을 할 수 있는 길을 열었다.

1020040007539

【특허청구범위】

【청구항 1】

하기 입체구조식(I-1)의 페로몬 화합물.



(I-1)

상기 식에서, X는 H, 알칼리 또는 알칼리토류금속이고, n은 1~6의 정수이다.

【청구항 2】

제1항에 있어서, 상기 입체구조식(I-1) 화합물이 6R-(3,6-디데옥시-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산인 것을 특징으로 하는 페로몬 화합물.

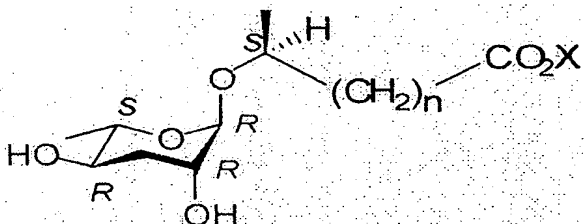
【청구항 3】

제1항에 있어서, 상기 입체구조식(I-1) 화합물이 6R-(3,6-디데옥시-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산의 알칼리 또는 알칼리토금속염인 것을 특징으로 하는 페로몬 화합물.

【청구항 4】

제1항에 있어서, 상기 입체구조식(I-1) 화합물이 하기 입체구조식(I-2)의 S-

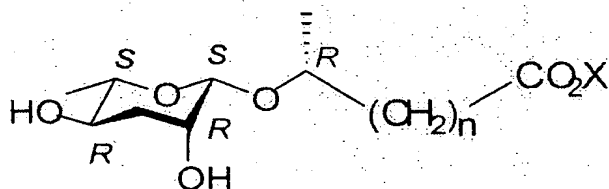
형 입체이성체인 것을 특징으로 하는 페로몬 화합물.



(I-2)

【청구항 5】

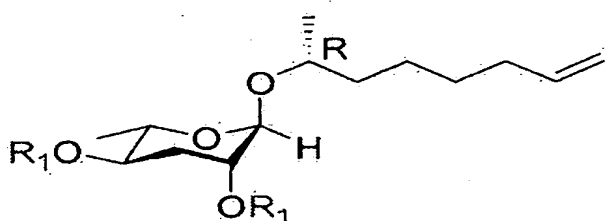
제1항에 있어서, 상기 입체구조식(I-1) 화합물이 하기 입체구조식(I-3)의 C-1' S-형 입체이성체인 것을 특징으로 하는 페로몬 화합물.



(I-3)

【청구항 6】

하기 구조식(X)의 페로몬 합성 중간체.

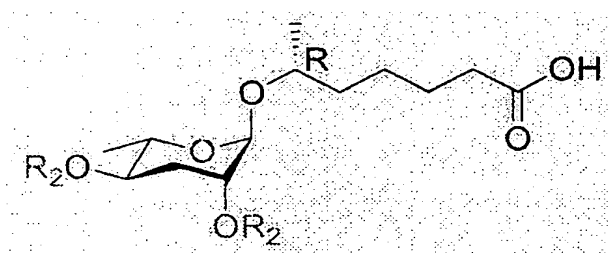


(X)

상기 식에서 R_1 은 H, 벤조일 또는 벤질이다.

【청구항 7】

하기 구조식(XI)의 페로몬 합성 중간체.

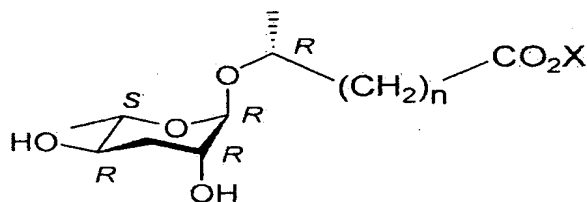


(XI)

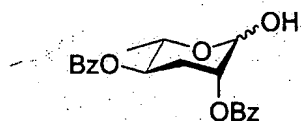
상기 식에서 R_2 은 H, 벤조일 또는 벤질이다.

【청구항 8】

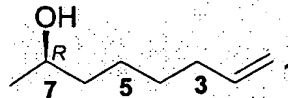
구조식(II) 화합물을 루이스산 촉매하에서 구조식(III) 화합물과 아세트알화반응시키고, 생성된 짝지움 반응물의 아리파틱 말단 이중결합을 산화제로 유기산으로 변환시키고, 마지막으로 디옥시람노실부분의 두개의 O-벤조일 보호기를 염기로 제거한후 산으로 산성화하는 단계를 포함하는 구조식(I-1) 화합물의 제조방법:



(I-I)



II



III

【청구항 9】

제8항에 있어서, 상기 촉매로 $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ 와 분자채를 사용하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 10】

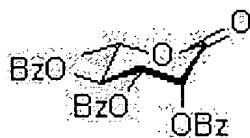
제8항에 있어서, 상기 산화제로 과망간산칼륨을 사용하고 보조제로 중탄산소다를 사용하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 11】

제8항에 있어서, 상기 디옥시람노실부분의 두개의 O-벤조일 보호기를 수산화나트륨 또는 수산화칼륨 등의 염기로 제거한 후, 앰버라이트수지형의 산으로 산성화하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 12】

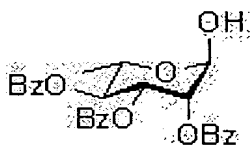
제8항에 있어서, 상기 구조식(II) 화합물은 구조식(VII) 화합물로부터 얻어지는 것을 특징으로 하는 제조방법.



(VII)

【청구항 13】

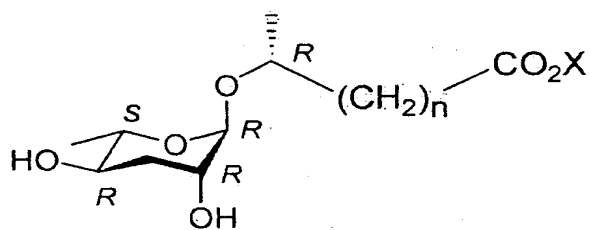
제12항에 있어서, 상기 구조식(VII) 화합물은 구조식(VI) 화합물을 산화하여 얻어지는 것을 특징으로 하는 제조방법.



(VI)

【청구항 14】

하기 구조식(I-1)로 표시되는 신규 페로몬 화합물인 6R-(3,6-디데옥시-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 및 그 알카리 및 알카리토금속염을 노화 및 스트레스 관련 질환 조절제로 이용하는 용도.

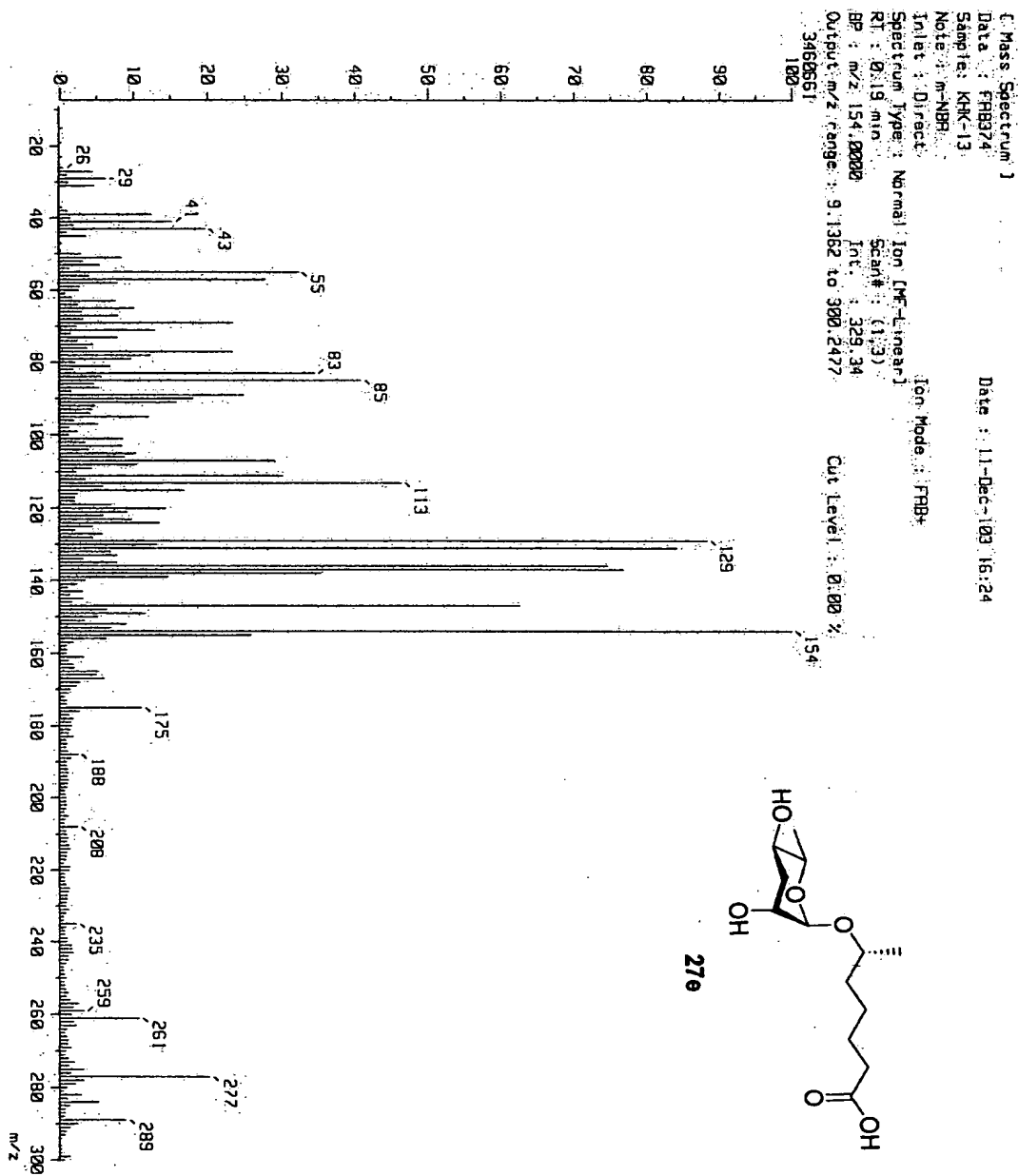


(I-1)

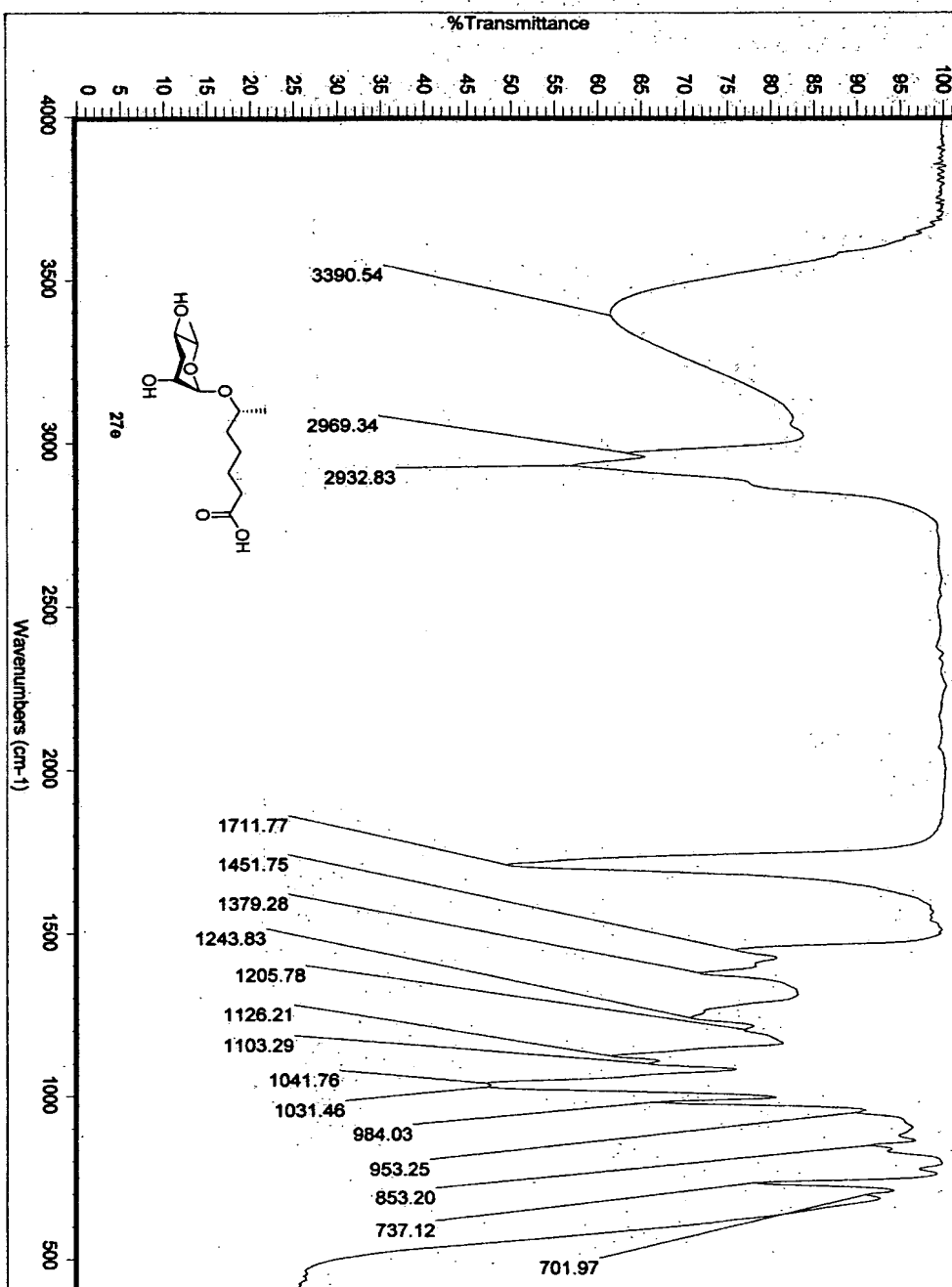
상기 식에서, X 는 H, 알칼리 또는 알칼리토류금속이고, n 은 1~6의 정수이다.

【도면】

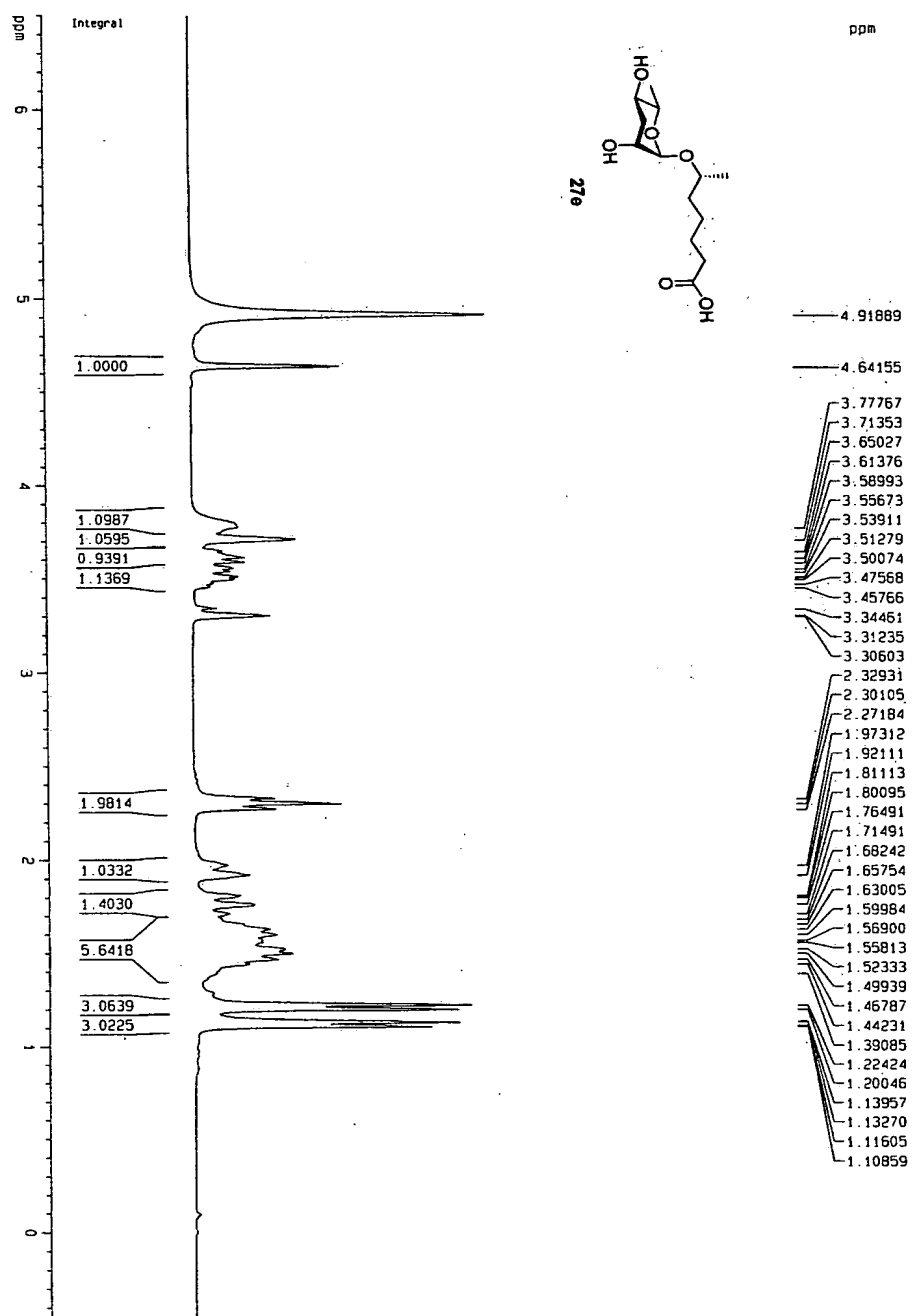
【도 1】



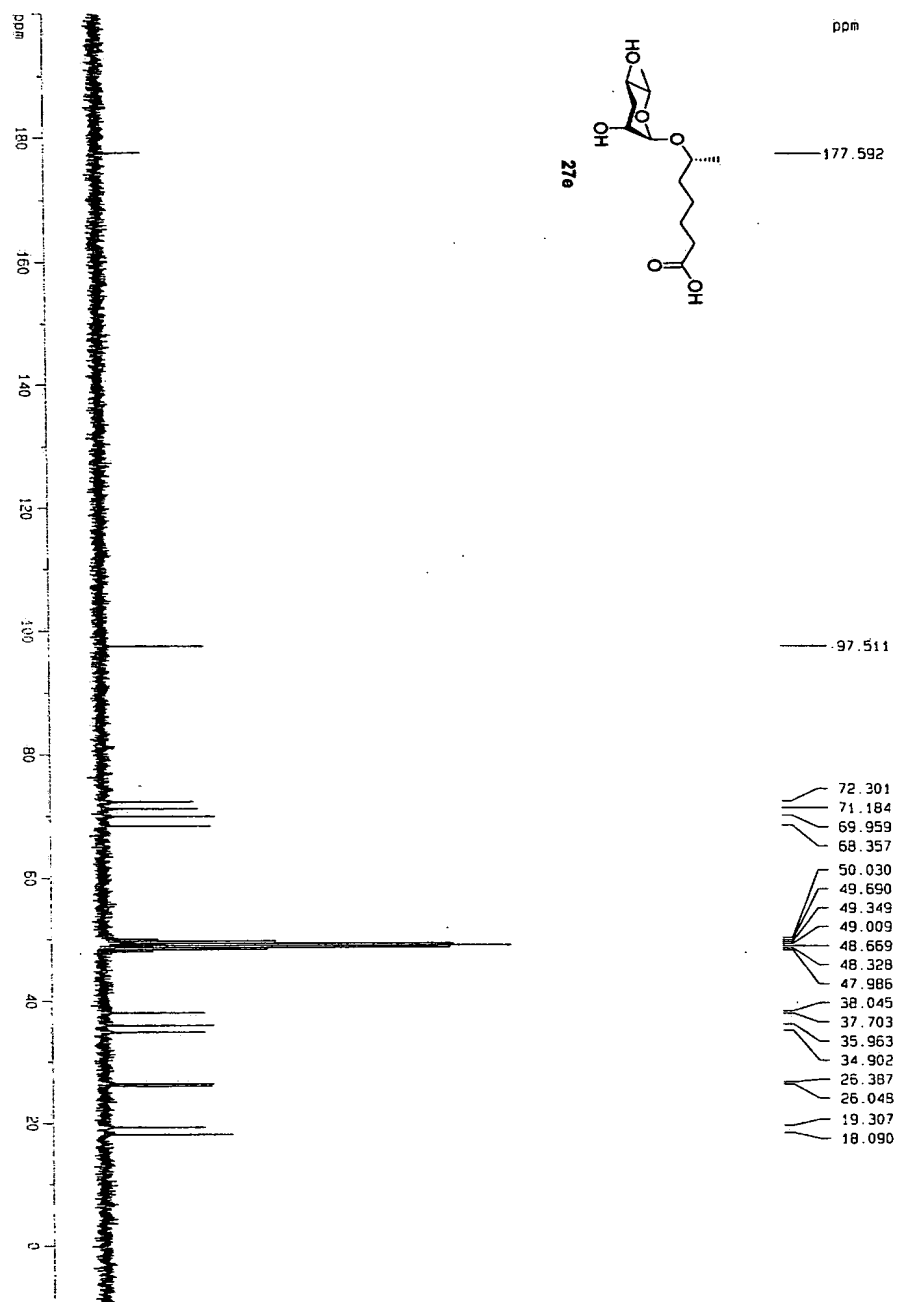
【도 2】



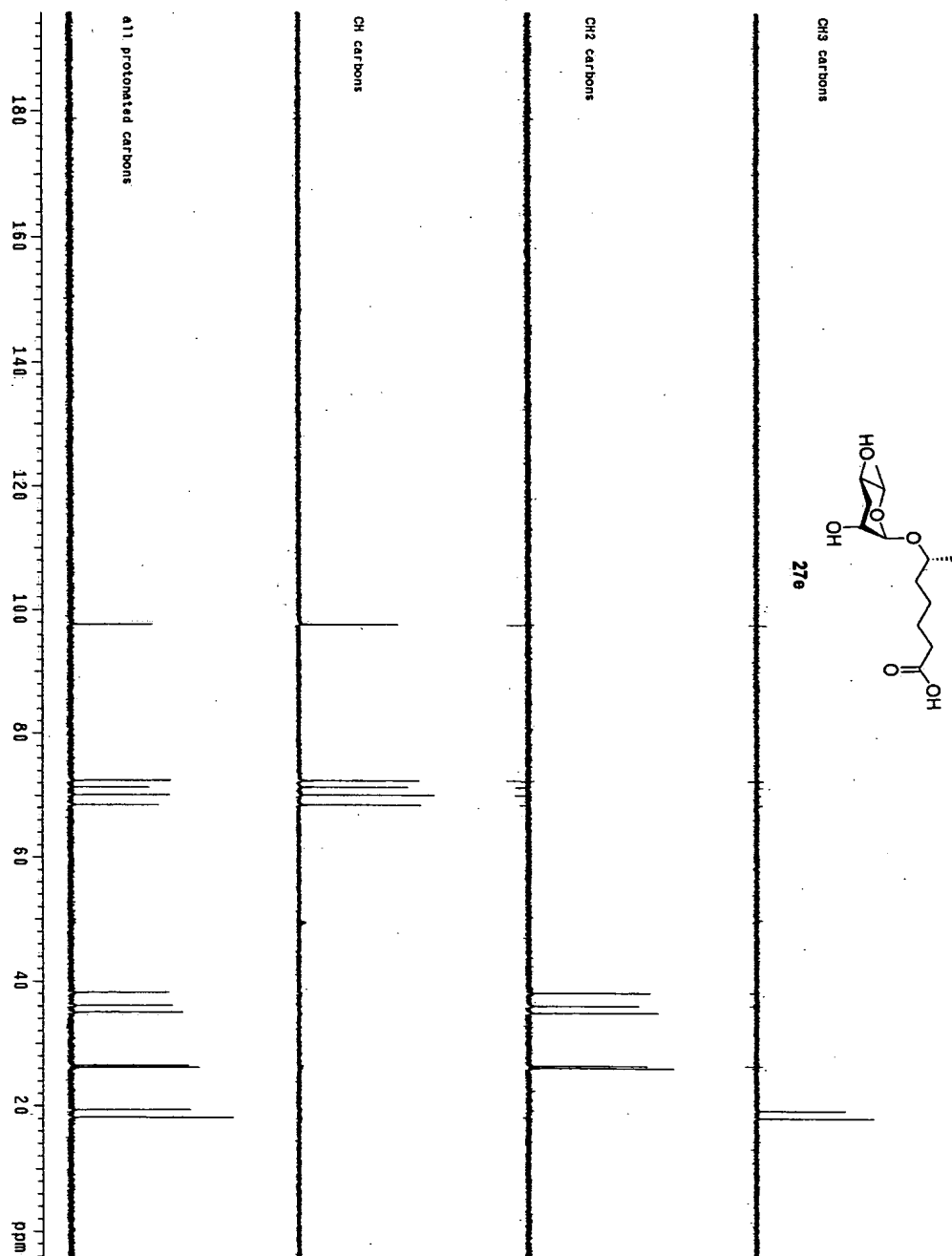
【도 3】



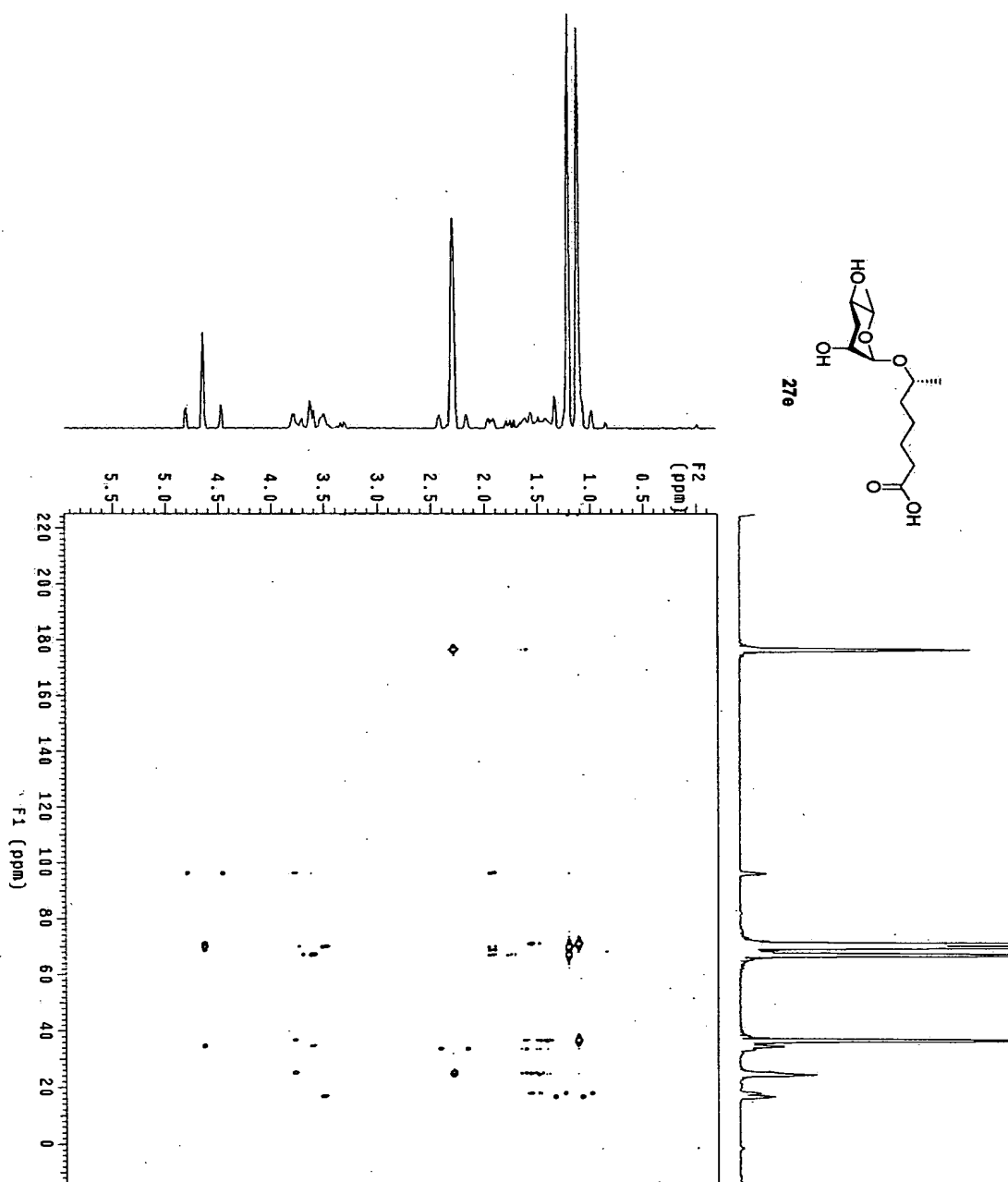
【도 4】



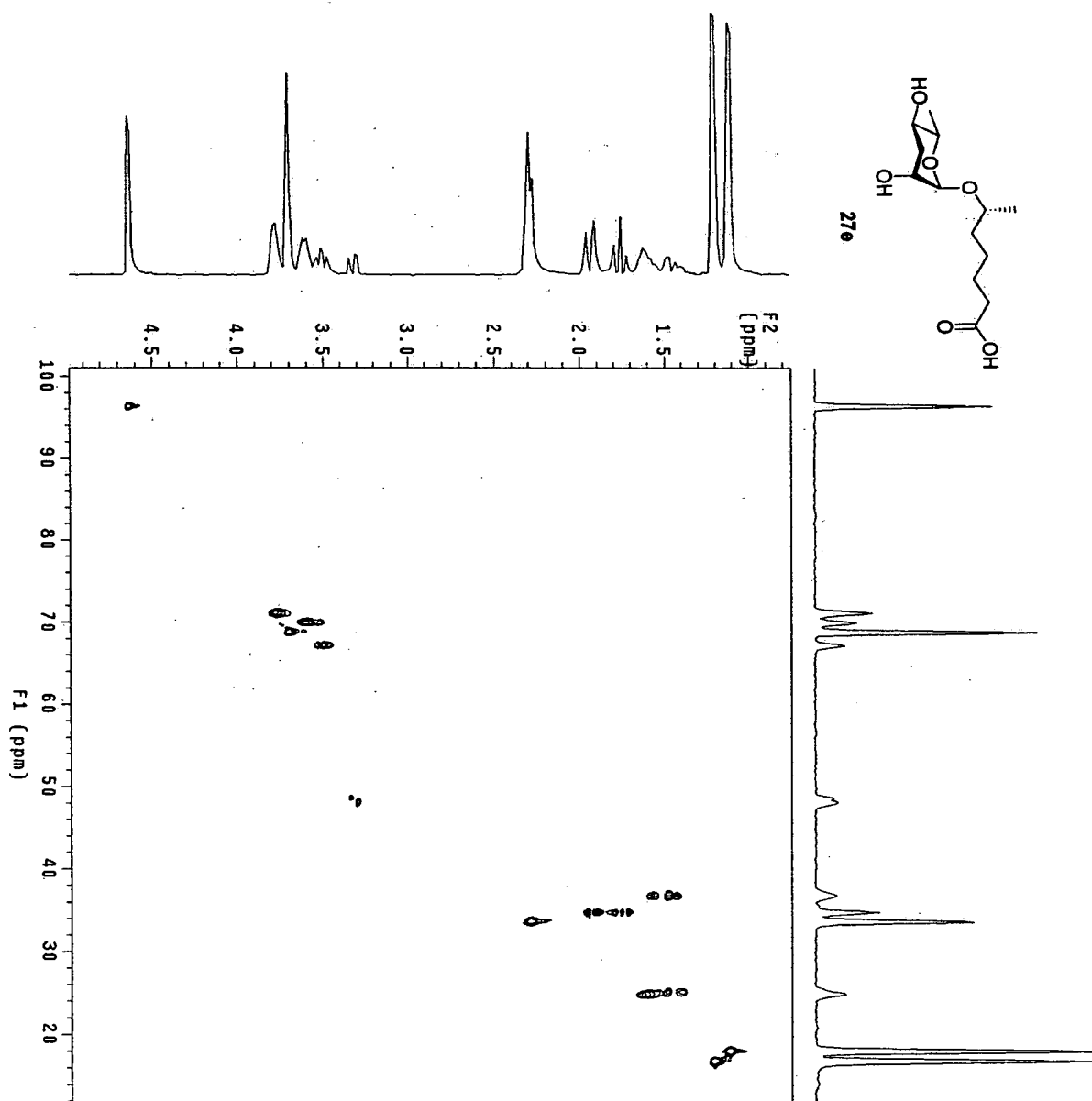
【H 5】



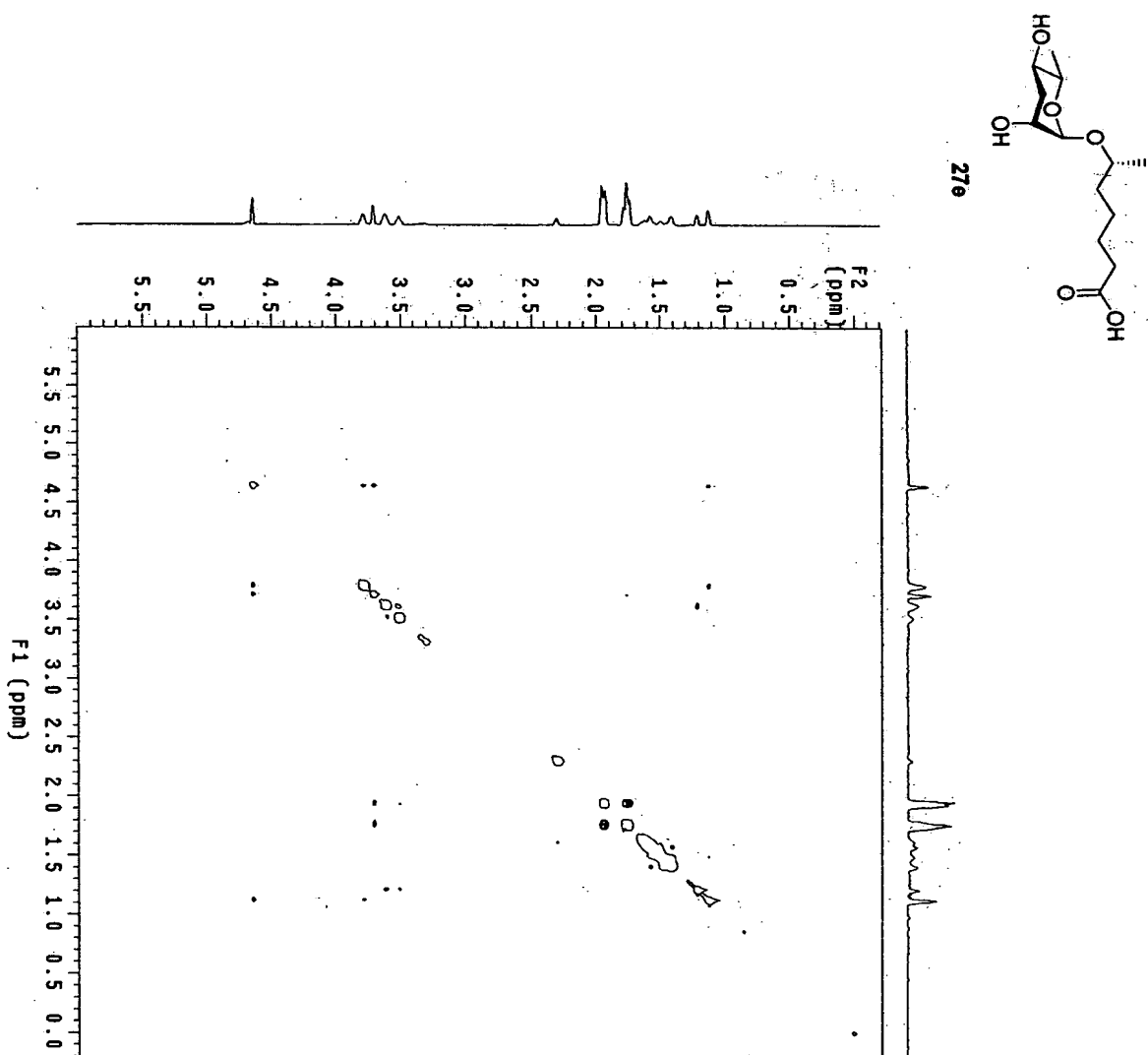
【도 6】



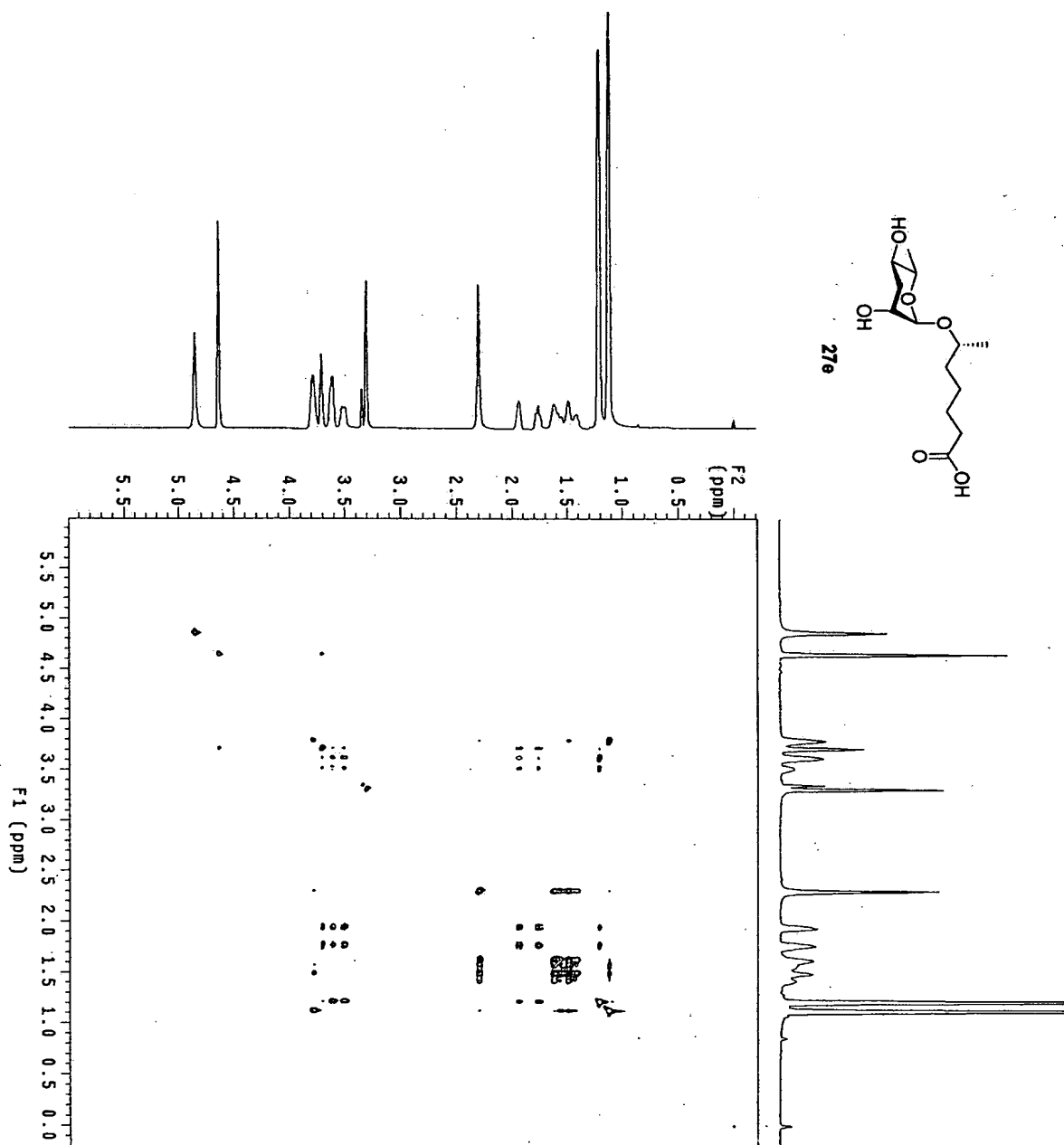
【도 7】



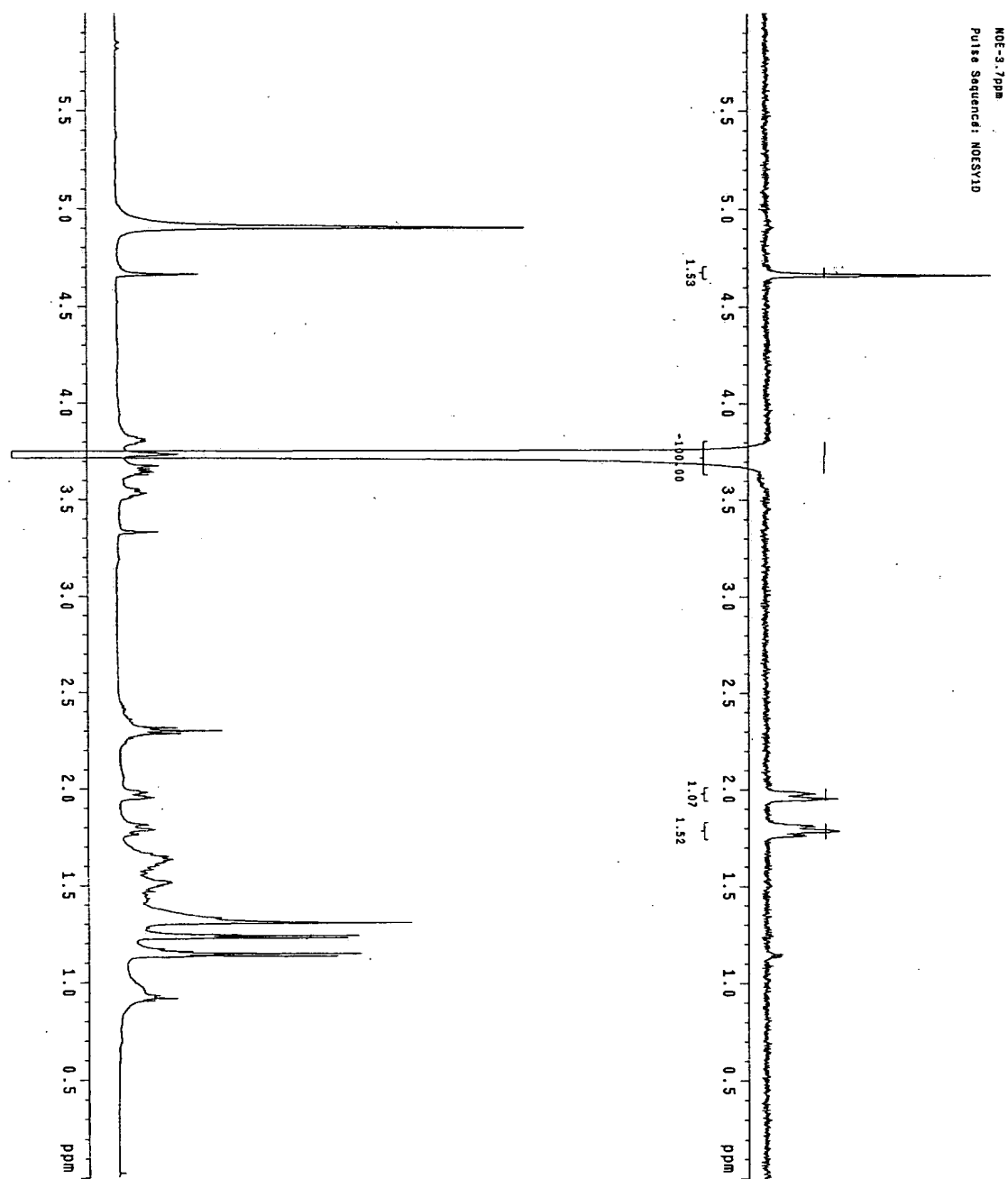
【도 8】



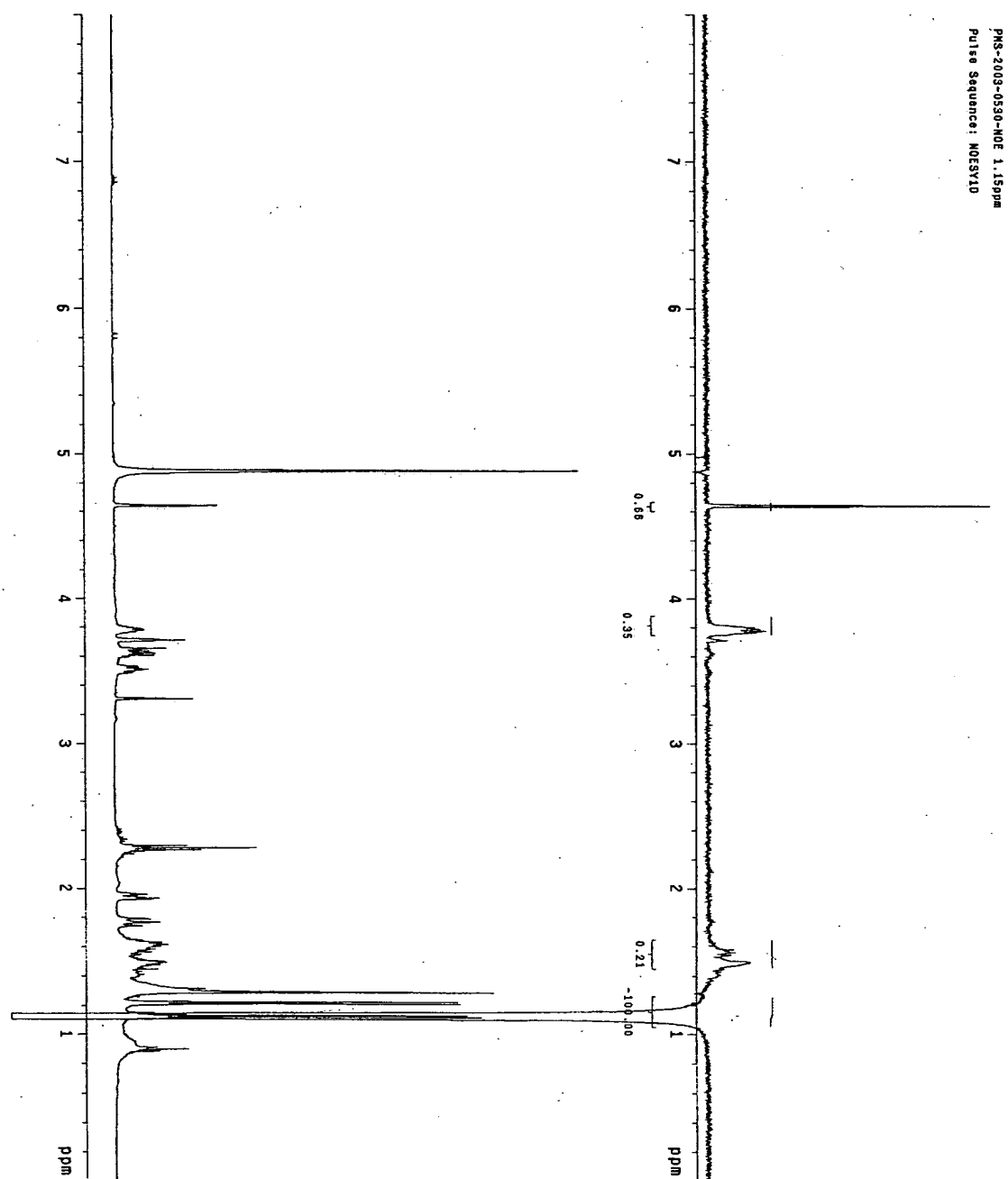
【도 9】



【도 10】



【도 11】



1020040007539

【도 12】

